

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie

der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

(Direktorin: Prof. Dr. med. Nöldge-Schomburg)

**Der Einfluss der Muskelrelaxierung bei Intubation auf
die Herzratenvariabilität bei Kindern**

Eine prospektive randomisierte Studie

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock**

vorgelegt 2014

von Christiana Kudlik

geboren in Hamburg

1.Gutachter: Prof. Dr. R. Hofmockel

**Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Universitätsmedizin Rostock**

2.Gutachter: Prof. Dr. R. Sämpelmann

**Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Medizinische Hochschule Hannover**

3.Gutachter: Prof. Dr. M. Steinfath

**Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel**

Datum der Verteidigung: 22.04.2015

Datum der Einreichung: 24.10.2014

Abkürzungsverzeichnis

ANS	autonomes Nervensystem
ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispektralindex
EKG	Elektrokardiogramm
FiO ₂	inspiratorischer Sauerstoffanteil
HF	High Frequency
HR	Herzfrequenz
HRV	Herzfrequenzvariabilität (Heart rate variability)
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
µg	Mikrogramm
LF	Low Frequency
Max	Maximum
Med	Median
Min	Minimum
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MR	Muskelrelaxanzien
NDMR	Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien
PetCO ₂	endtidaler CO ₂ -Partialdruck
PORC	Postoperative Restcurarisierung
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
TOF	train of four
Vol%	Volumenprozent
vs.	versus

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
2	Fragestellung.....	9
3	Literaturübersicht.....	10
3.1	Muskelrelaxierung in der Anästhesie	10
3.1.1	Muskelrelaxierung bei Kindern.....	12
3.2	Herzfrequenzvariabilität (HRV).....	13
3.2.1	Biologische Grundlagen und Geschichte	13
3.2.2	Parameter der HRV	15
3.3	Monitoring in der Allgemeinanästhesie	21
3.3.1	Klinische Zeichen und hämodynamische Parameter (PRST-Score)	22
3.3.2	Spezielle Monitoringformen	24
3.3.2.1	Bispektralindex (BIS) als Neuromonitoring.....	25
3.3.2.2	Weitere Neuromonitoringverfahren in der Anästhesie.....	27
3.3.2.3	Herzfrequenzvariabilität in der Anästhesie	28
4	Patienten, Material und Methoden.....	30
4.1	Ethikvotum	30
4.2	Studiendesign	30
4.3	Patientenauswahl	30
4.4	Randomisierung	32
4.5	Studienablauf.....	32
4.5.1	Narkosevorbereitung	32
4.5.2	Narkoseeinleitung und Intubation	33
4.6	Datenerfassung	36
4.7	Statistik.....	37
5	Ergebnisse	38
5.1	Demographische Daten	38
5.2	Narkoseeinleitung und Intubationsbedingungen	38
5.3	Art der operativen Eingriffe im Patientenkollektiv	39
5.4	HRV	39
5.5	Verlauf von Blutdruck, Herzfrequenz und BIS	44
5.5.1	Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP).....	44
5.5.2	Herzfrequenz	45
5.5.3	BIS.....	45
6	Diskussion	47
6.1	Diskussion der Methodik	47
6.2	Diskussion der Ergebnisse.....	51
6.2.1	Demographische Daten	51
6.2.2	Narkoseeinleitung und Intubationsbedingungen	51
6.2.3	Art der operativen Eingriffe im Patientenkollektiv	52
6.2.4	Interpretation der HRV.....	53
6.2.5	Interpretation von MAP, HR und BIS	54
6.2.5.1	MAP	54
6.2.5.2	HR	55
6.2.5.3	BIS.....	56
6.3	Schlussfolgerung und offene Fragestellungen.....	56
7	Zusammenfassung.....	60
8	Literaturverzeichnis.....	62
9	Danksagung	83

10	Lebenslauf.....	84
11	Selbstständigkeitserklärung	85
12	Thesen.....	86

1 Einleitung

MR werden im Erwachsenenalter als wesentlicher Bestandteil einer Allgemeinanästhesie mit Intubation angesehen und regelhaft empfohlen. Diskussionen in der Literatur beschäftigen sich hierbei nicht damit, ob eine Verabreichung von MR notwendig ist, sondern es geht vielmehr um die mögliche Gefährdung durch eine postoperative Restrelaxierung, der sogenannten PORC (100).

In der Kinderanästhesie jedoch – insbesondere im Alter unter 8 Jahren – wird seit Mitte der achtziger Jahre in der Literatur über den Nutzen einer Muskelrelaxierung bei der endotrachealen Intubation kontrovers diskutiert. Bis zu diesem Zeitraum wurden MR bei Kindern im großen Umfang verwendet, während man mit der Injektion von Analgetika sehr sparsam umging, bzw. diese überhaupt nicht verwendete. Grund dafür keine Analgesie vorzunehmen, war die Angst vor einer Atemdepression (118). Diese Sorge war umso ausgeprägter je jünger das Kind war. Des Weiteren nahm man an, dass Kinder Schmerzen sofort wieder vergäßen (133) und außerdem wurden Schmerzen als nicht lebensbedrohlich und folgenlos angesehen (90). Dies führte dazu, dass bei fast allen kleineren chirurgischen Eingriffen lediglich volatile Anästhetika und Relaxanzien eingesetzt wurden. Selbst große Operationen wie Thorakotomien und Laparoskopien wurden ohne intra- oder postoperative Analgesie durchgeführt. Einige dieser Eingriffe wurden sogar nur unter Sauerstoff- und Muskelrelaxanzgaben vorgenommen (118).

Ein Paradigmenwechsel in der Schmerztherapie wurde 1987 eingeleitet. In einer randomisierten Untersuchung konnten Anand et al. nachweisen, dass eine hormonelle Stressreaktion während eines kardiochirurgischen Eingriffs bei Neugeborenen durch die Gabe von Fentanyl® nicht mehr auftrat. Die Gruppe der analgesierten Kinder hatte darüber hinaus postoperativ ein deutlich besseres Outcome (5).

Seit diesem Zeitpunkt setzte sich die routinemäßige Gabe von Analgetika als Bestandteil einer Allgemeinanästhesie auch bei Kindern immer weiter durch. Gleichzeitig jedoch wurden Studien durchgeführt die die Frage klären sollten, ob die Gabe von MR bei Kindern notwendig sei. In einem Teil der Studien wird die Intubation ohne Muskelrelaxanzien in tiefer Allgemeinanästhesie empfohlen. Hierbei wird als Vorteil die fehlende neuromuskuläre Restblockade und somit eine sichere Spontanatmung am Ende der Operation genannt (54, 115,). Insbesondere wenn es sich bei den Operationen um kleinere ambulante Eingriffe handelt, wo möglichst kurze Überleitungszeiten erwünscht sind, verzichten einige Anästhesisten auf Muskelrelaxanzien. So hat sich beispielsweise Propofol durch seine Reflexdämpfung als vorteilhaftes Anästhetikum, nicht nur zur Platzierung von Kehlkopfmasken, sondern auch bei Intubation ohne gleichzeitige Gabe von Muskelrelaxanzien bewährt (54). Am häufigsten wird die MR-freie Intubation mit Sevofluran zur Narkoseeinleitung, gefolgt von Propofol in Kombination mit kurzwirksamen Opioiden wie Remifentanyl oder Alfentanyl, durchgeführt. Der Trend bei Kindern Intubationen ohne MR durchzuführen, konnte auch in einer aktuellen Datenerhebung für Deutschland festgestellt werden. Besonders im Rahmen ambulanter Operationen an Kindern wird auf den Einsatz von MR verzichtet. (102).

Im ambulanten Bereich werden häufig zügige Wechselzeiten verlangt, auf eine postoperative Überwachung in einem Aufwachraum mit vollständigem Monitoring und lückenloser Überwachung wird oft verzichtet. Wird auf ein Muskelrelaxanz verzichtet kann das Risiko der postoperativen Restrelaxierung und einer allergischen Reaktion auf das Muskelrelaxanz ausgeschaltet werden. Eine postoperative Restrelaxierung ist außerdem ein wichtiger Faktor für die Entwicklung postoperativer pulmonaler Komplikationen.

Einerseits vermindert der Einsatz eines MR das Auftreten postoperativer Komplikationen wie Husten, Broncho- oder Laryngospasmus. Andererseits hat sich gezeigt, dass eine relaxanzfreie Intubation in den meisten Fällen sicher und effektiv durchgeführt werden kann.

Andere Autoren hingegen empfehlen regelhaft eine Muskelrelaxation zur Verbesserung der Intubationsbedingungen. Es wird bei einem Vorgehen ohne MR vor möglichen mechanischen Traumata durch z.B. eine insuffiziente Relaxation der Larynx- und Pharynxmuskulatur gewarnt (32, 93, 89). Hierbei muss einschränkend gesagt werden, dass aussagekräftige Studien, in denen explizit nur Kinder Gegenstand der Untersuchungen waren, rar sind. Und insbesondere wenn es um Folgeschäden wie beispielsweise um ein klinisch relevantes Stimmbandtrauma geht, sind für Kinder keine Daten vorhanden. Man muss sich bei dieser Fragestellung an Untersuchungen an Erwachsenen orientieren, in denen derartige Folgeschäden feststellbar waren (93).

Ein weiterer Nachteil bei dem Vorgehen ohne Muskelrelaxanz könnte die, bereits genannte dafür notwendige, tiefere Allgemeinanästhesie sein, mit daraus resultierender hämodynamisch relevanter Beeinträchtigung.

Vorhandene Studien in denen die Intubation mit und ohne MR verglichen wird, konzentrieren sich auf den Vergleich von Intubationsbedingungen, hämodynamischer Antwort und intracraniellem Druck oder cerebraler Blutflussgeschwindigkeit. Dabei wird die direkte Stressantwort nicht registriert. Die Bestimmung der peri- und intraoperativen sympathovagalen Balance ist von steigendem Interesse in der Anästhesie. Während einer Narkoseeinleitung bewirken die endotracheale Intubation und die Wirkung der Medikamente schnelle Änderungen im autonomen System über eine kurze Zeit. Die endotracheale Intubation ist einer der schmerzhaftesten Stimuli während der Narkose. Die HRV ist eine nicht invasive Methode zum Einschätzen dieser Änderungen im autonomen Nervensystem.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie ist es den Einfluss einer Muskelrelaxanzgabe im Rahmen der Intubation auf messbare physiologische Parameter der HRV zu erfassen.

Es soll die Frage beantwortet werden, ob die Intubation als schmerzhaftes Ereignis ohne die Verabreichung von Muskelrelaxanzien bei Kindern mit einer größeren Schmerz- bzw. Stressreaktion einhergeht, als die Intubation mit Gabe von Muskelrelaxanzien.

3 Literaturübersicht

3.1 Muskelrelaxierung in der Anästhesie

Muskelrelaxanzien (MR) sind Substanzen, die eine reversible Lähmung der Skelettmuskulatur hervorrufen und gehören neben Hypnose und Analgesie zu den Säulen der modernen Allgemeinanästhesie. Die Lähmung entsteht durch die Hemmung der neuromuskulären Übertragung an der motorischen Endplatte des Muskels (77). Die Verwendung von Muskelrelaxanzien erleichtert dem Anästhesisten die Durchführung der endotrachealen Intubation und verringert die Inzidenz von postoperativer Heiserkeit (93). Außerdem erleichtern MR die manuelle oder maschinelle Beatmung. Für den Operateur bietet sich durch die reduzierte Muskelspannung eine Optimierung der Operationsverhältnisse (77). Curare war das erste in der Anästhesie verwendete Muskelrelaxanz. Der Arzt Harold Griffith benutzte Curare erstmals 1942 bei einem jungen Mann, der sich einer Blinddarmoperation unterziehen musste. Die Operation verlief gut, damit wurde Curare als Muskelrelaxanz erstmalig erfolgreich bei einer Operation eingesetzt (83). Auf die Intubationsbedingungen konnte es jedoch nicht positiv einwirken, weil seine Anschlagszeit ca. 15 min betrug. Erst 1951 konnte mit der Einführung des heute noch verwendeten und weiter unten besprochenen Succinylcholins erreicht werden, dass sich auch die Intubationsbedingungen verbesserten, da es wesentlich schneller wirkt als Curare (20).

Aufgrund des Wirkmechanismus können zwei Gruppen neuromuskulär blockierender Substanzen unterschieden werden:

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien (NDMR) konkurrieren mit Acetylcholin (kompetitive Hemmung) um die Bindung am nikotinergen Rezeptor der postsynaptischen

Membran. Die Rezeptorbesetzung durch nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien bewirkt keine Depolarisation der postsynaptischen Membran.

Depolarisierende Muskelrelaxanzien

Im Gegensatz zu den nichtdepolarisierenden Substanzen kommt es hier, vergleichbar der Wirkung von Acetylcholin, zu einer Depolarisation der postsynaptischen Membran. Succinylcholin ist das einzige klinisch gebräuchliche depolarisierende Muskelrelaxanz und wird seit seiner klinischen Einführung vor fast 50 Jahren auch heute noch für die Rapid Sequence Induction (RSI) in der Anästhesie genutzt.

Muskelrelaxanzien können auch nach der klinischen Wirkdauer unterschieden werden (Tabelle 1; 98).

Tabelle 1: Einteilung der klinisch verwendeten Muskelrelaxanzien nach der Wirkdauer, Wirkmechanismus und chemischer Struktur.

Wirkdauer	Muskelrelaxanzien		
	Depolarisierend	Nicht-depolarisierend	
		Benzyloisochinoline	Aminosteroiden
Ultrakurz	Succinylcholin	GW280430A	
Kurz	-	Mivacurium	
Mittellang	-	Atracurium	Vecuronium
		Cis-Atracurium	Rocuronium
Lang	-	Doxacurium	Pancuronium
			Pipecuronium

3.1.1 Muskelrelaxierung bei Kindern

Bereits In der Einleitung wurde die Kontroverse um die Muskelrelaxierung bei Kindern beschrieben.

Muskelrelaxanzien werden jedoch unerlässlich, wenn die chirurgische Prozedur eine Muskelrelaxierung erfordert und um die Summe der zur Narkoseeinleitung verwendeten Anästhetika zu reduzieren, z.B. bei Säuglingen oder Kindern mit multiplen Begleiterkrankungen.(92)

Das in Deutschland am häufigsten genutzte Muskelrelaxanz in der Kinderanästhesie ist Mivacurium. Es wurde Mitte der neunziger Jahre in den klinischen Alltag eingeführt. Das pharmakologische Profil von Mivacurium hat sich als günstig erwiesen. Die Wirkdauer ist kurz und es kumuliert nicht (102). Mivacurium ist ein Benzylisocholin-Muskelrelaxanz. Unter den nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien hat es die kürzeste Wirkdauer. Es wird zum überwiegenden Teil (ca.90%) durch Esterhydrolyse eliminiert, weshalb es zu einer verlängerten Wirkdauer bei einer Verminderung der Plasmacholinesterase kommt. Mivacurium kann eine Histaminfreisetzung mit kurzandauerndem Blutdruckabfall und Herzfrequenzanstieg bewirken (122). Mit einer Dosierung von 0,2 mg/kg zur Narkoseeinleitung tritt die neuromuskuläre Blockade nach 1-2 Minuten ein, die Wirkung hält für 10-15 min an (92). Außerdem ist die Wirksamkeit von Mivacurium bei einer Dosierung von 0,1-0,2 mg/kg bei Kindern von 1 Monat bis 15 Jahre gleich (94).

Bis in die frühen 90iger Jahre war Succinylcholin wegen seiner kurzen Anschlagzeit und Wirkdauer das Muskelrelaxanz der Wahl, trotz mit Succinylcholin verknüpfter möglicher Nebenwirkungen wie Rhythmusstörungen, Hyperkaliämie, Masseterspasmus und maligner Hypertermie. Erst als ein Fall von Hyperkaliämie induziertem Herzstillstand bei einem Kind mit nicht diagnostizierter Muskeldystrophie Typ Duchenne bekannt wurde, sprach die US-Food und Drug Administration eine Warnung aus, Succinylcholin nur noch für die

Notfallintubation zu verwenden. Seitdem hat der Routinegebrauch von Succinylcholin in der Kinderanästhesie abgenommen (92).

3.2 Herzfrequenzvariabilität (HRV)

3.2.1 Biologische Grundlagen und Geschichte

Die Herzfrequenzvariabilität (HRV) ist eine Messgröße der neurovegetativen Aktivität und autonomen Funktion des Herzens und beschreibt dessen Fähigkeit, sich durch Veränderung der Herzfrequenz wechselnden Belastungen anzupassen (56). Diese Anpassungsvorgänge werden durch Innervation des autonomen Nervensystems am Herzen moduliert. Der Pulsschlag und der Rhythmus werden überwiegend über ein fein balanciertes Zusammenspiel zwischen dem sympathischen und parasympathischen Schenkel des autonomen Nervensystems reguliert. Während die parasympathischen Fasern vom N. vagus abzweigen, beziehen die sympathischen Fasern Anteile aus dem oberen thorakalen Rückenmark, welche dann im Grenzstrang umgeschaltet werden. Zusätzlich können sympathische Reize durch die im Blut fließenden Katecholamine des Nebennierenmarks dem Herzen zufließen. Die Wirkung des N. vagus wird an den Herzmuskelzellen über eine Ausschüttung von Acetylcholin vermittelt.

Die HRV ist ein nicht invasiver Parameter um die sympathovagale Balance und somit die autonome Regulation am Herzen zu erfassen.

Die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität hat während der letzten 40 Jahre in den unterschiedlichen Fachrichtungen der medizinischen Wissenschaft zunehmend an Bedeutung gewonnen. So kam ab Mitte der sechziger Jahre die Kardiotokografie bei der Geburtshilfe

zum Einsatz und in den siebziger Jahren wurde die HRV zur Prognose bei der diabetischen Neuropathie verwendet (136). Aber auch zur Risikobestimmung des plötzlichen Herztodes wurden Untersuchungen durchgeführt und Wolf et al. konnte 1978 zum ersten Mal zeigen, dass Patienten nach Herzinfarkt und mit reduzierter Herzfrequenzvariabilität ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufwiesen (142).

Durch Verbesserung der apparativgestützten Aufzeichnung und Analyse von Herzschlag und Rhythmus – insbesondere der Digitalisierung dieser Signale – wuchs das Interesse an weiteren HRV-Studien auch in anderen medizinischen Fachgebieten. So konnte beispielsweise auch gezeigt werden, dass Patienten mit schwerer Hirnschädigung eine verminderte HRV aufwiesen, welche mit der Höhe des Hirndrucks korrelierte aber auch noch nach Normalisierung des Hirndrucks nachweisbar war (45,46). Es gibt Hinweise, dass eine eingeschränkte HRV auch mit anderen Erkrankungen – wie z.B. Depressionen – in Verbindung gebracht werden kann (103).

Insbesondere in der Pädiatrie wurde in der letzten Zeit die HRV als Stress- bzw. Schmerzparameter erforscht. In einer Studie mit gesunden Kindern im Vergleich zu Kindern mit chronischen Schmerzen zeigte sich, dass die Kinder mit chronischen Schmerzen eine signifikant niedrigere Erholungs-HRV nach einem Schmerzreiz sowie eine länger anhaltende HRV-Erniedrigung im Vergleich zu gesunden Kindern hatten (33).

In einer weiteren Studie wurde herausgefunden, dass frühgeborene Säuglinge, die für „extubationsbereit“ erachtet wurden und später wieder reintubiert werden mussten, eine verminderte HRV vor der Extubation hatten im Vergleich zu den Frühgeborenen, die nicht reintubiert werden mussten (67).

3.2.2 Parameter der HRV

Basis fast aller Studien zur Herzfrequenzvariabilität ist die Aufzeichnung eines EKG und die Erstellung eines Tachogramms. Der Zeitabstand zwischen zwei Sinusknotenaktivitäten, die sich im EKG als P-Wellen darstellen, soll als Messgröße dienen. Da jedoch die P-Wellen im EKG häufig schwer zu beurteilen sind, wird die Zeitdifferenz zwischen zwei R-Zacken bestimmt (140).

Bei der Auswertung der Variabilität der (um Extrasystolen bereinigten) RR-Intervalle werden grundsätzlich zwei verschiedene Verfahren unterschieden. Primär wurden zeitbezogene Messungen (time domain) erhoben, welche 1981 von Akselrod durch die frequenzbezogene Analyse (frequency domain) ergänzt wurden (3).

Da sowohl die Frequenzbereichs- als auch die Zeitbereichsmethode zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität besonders geeignet sind, werden beide Verfahren von der Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology in einer Veröffentlichung von 1996 vorgeschlagen (136).

Aufgrund der Komplexität der Daten ist eine computergestützte Auswertung der HRV-Messung notwendige Voraussetzung.

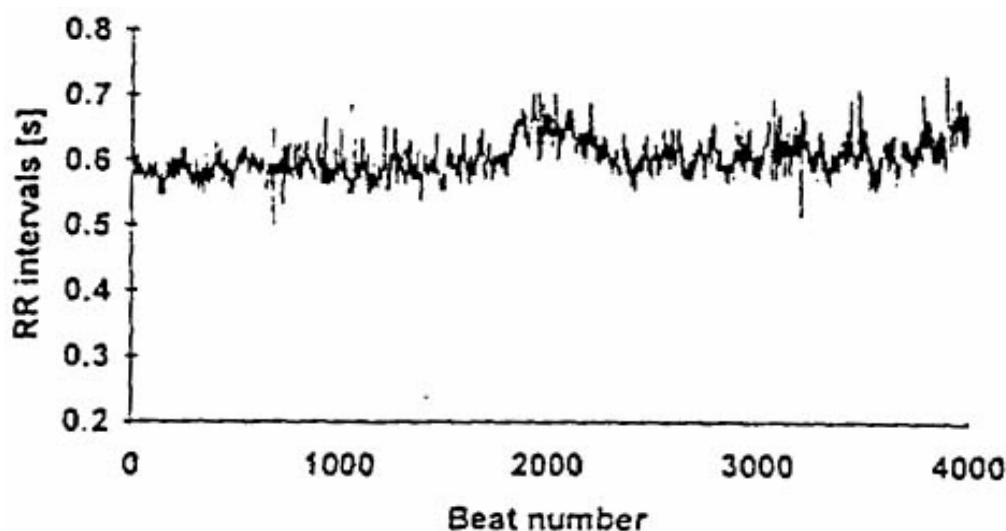


Abb.1: Tachogramm. Die x-Achse zeigt die Anzahl der Schläge und die y-Achse die Dauer der RR-Intervalle an. (66)

Zeitbereichsanalyse

Die Herzratenvariabilität kann anhand der Zeitbereichsmethode analysiert werden. Mit dieser Methode kann zu jedem beliebigen Zeitpunkt die Herzfrequenz bzw. die Intervalldauer bestimmt werden. Zudem können einfache Variablen wie die mittlere Herzfrequenz, die mittlere Intervalldauer sowie die Differenz zwischen dem längsten und dem kürzesten Intervall berechnet werden (136).

Frequenzbereichsanalyse

Der Methode der Frequenzbereichsanalyse liegt die Überlegung zugrunde, dass durch Einteilung des Signals in verschiedene Frequenzanteile und Auswertung der Daten mit Hilfe der Spektralanalyse Informationen gewonnen werden können.

Über ein mathematisch-physikalisches Frequenzanalyseverfahren (Fast-Fourier-Analyse) werden die gemessenen Herzfrequenzabstände (zeitbezogene Daten) in frequenzbezogene Daten umgewandelt (19). Dabei werden die im Tachogramm dargestellten RR Intervalle auf der x- Achse als eine Abfolge von Sinus- und Kosinuswellen mit verschiedenen Amplituden und Frequenzen dargestellt. Die Leistungen in diesen Frequenzbereichen werden in der Einheit ms^2 angegeben. Um für jeden Frequenzbereich die Leistung zu berechnen wird der zeitliche Abstand der RR-Intervalle zu Grunde gelegt (66).

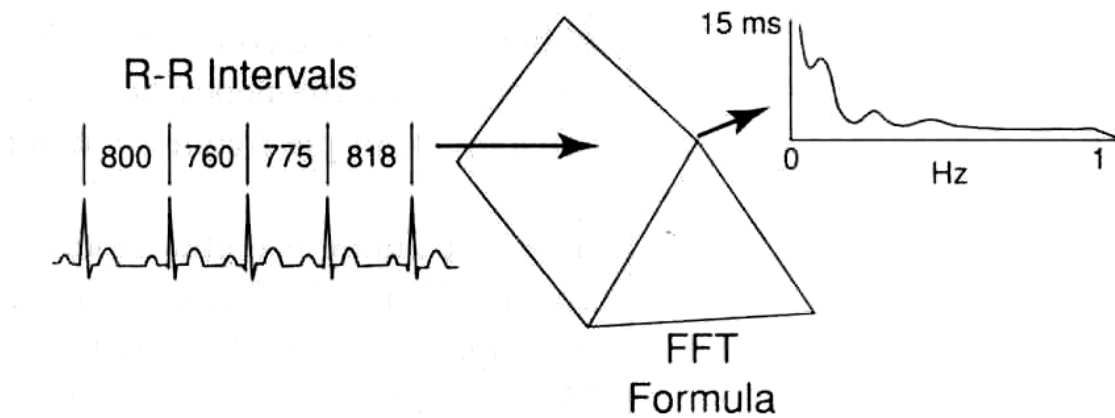


Abb.2: Powerspektralanalyse durch Fast Fourier Transformation (71)

In der Analyse werden größtenteils drei Frequenzanteile unterschieden; ein Hochfrequenzanteil (HF), ein Niedrigfrequenzanteil (LF) und ein Niedrigstfrequenzbereich (VLF).

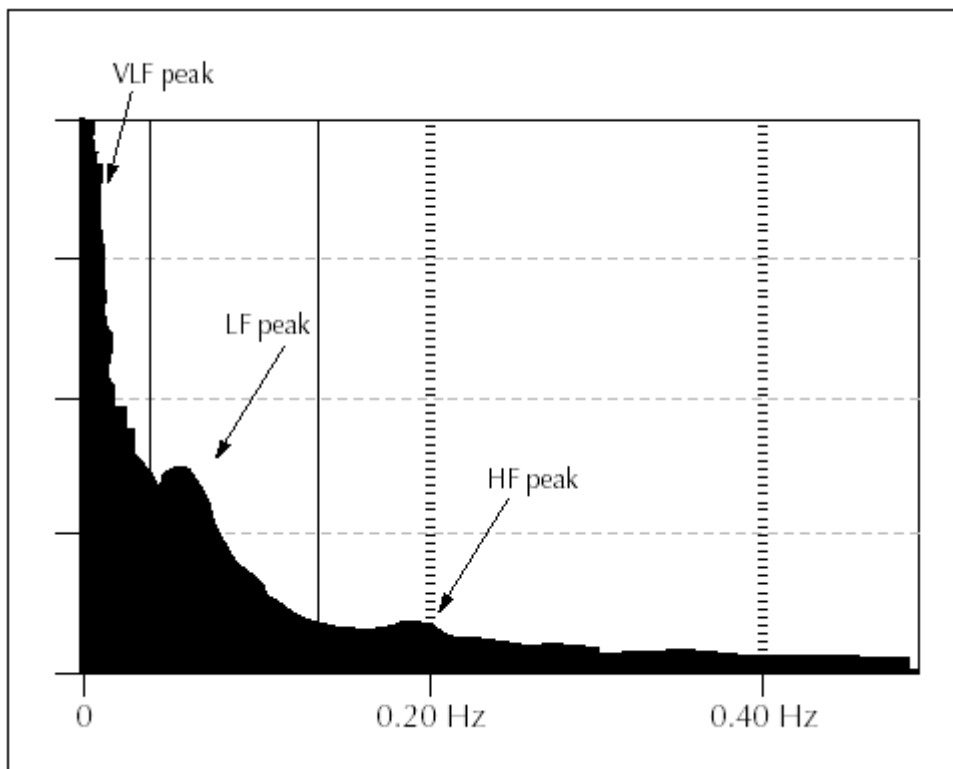


Abb.3: Power spectral - Plot eines gesunden Erwachsenen (22)

High frequency (HF)

Der HF Anteil befindet sich im Frequenzbereich zwischen 0,15 und 0,4 Hz. Untersuchungen haben gezeigt, dass Herzfrequenzfluktuationen im HF- Bereich auf vagale Einflüsse auf das Herz zurückzuführen sind. Insbesondere klinische und experimentelle Studien, die mit elektrischer vagaler Stimulation, Muskarinrezeptorblockade oder Vagotomie gearbeitet haben, konnten dies nachweisen (86, 87). Eine Verminderung der HF spiegelt somit einen verminderten Parasympathikotonus wider (109).

Weiterhin wurde in vielen Studien gezeigt, dass Herzfrequenzoszillationen im HF Bereich synchron zur physiologischen Atmung sind und damit die respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) widerspiegeln. Es konnte gezeigt werden, dass durch bewusste, kontrollierte Atmung mit einer Frequenz von 20/min bei gesunden Probanden die high frequency Power ansteigt (49). Die vagale Steuerung dieses Phänomens wird durch Studien gestützt, in denen medikamentös durch Atropin eine vagale Blockade erzielt wurde und daraufhin sowohl die HF- Power wie auch die RSA aufgehoben wurden (139). Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die RSA einen großen Einfluss auf die HF- Bande nimmt, welche als Maß für den vagalen Tonus am Herzen gilt.

Low frequency (LF)

Der LF Anteil liegt im Frequenzbereich von 0,04 bis 0,15 Hz. Die LF-Komponente wird bezüglich ihres vegetativen Ursprungs kontrovers diskutiert. Einige Autoren sind der Ansicht, dass LF dem Einfluss des Sympathikus unterliegt (17, 50), während in anderen Arbeiten der LF sowohl eine sympathische als auch eine parasympathische Komponente zugeschrieben wird (1, 44). Diese Sichtweise einer dualen autonomen Beeinflussung wurde durch Untersuchungen an Patienten gestützt, bei denen durch einen Querschnitt die sympathische

Aktivität erloschen ist. Hier war die Frequenzänderung im LF- Bereich deutlich reduziert, war jedoch noch messbar. Es kann somit gesagt werden, dass trotz der parasympathischen Einflüsse eine hohe Herzfrequenzvariabilität im LF- Bereich für eine hohe sympathische Aktivität des Systems spricht (55, 105).

Very low frequency (VLF)

Dieser Frequenzanteil kommt im Bereich zwischen 0,0033 und 0,04 Hz zum Tragen. Die VLF-Komponente kann noch nicht hinreichend in ihrer Aussage beurteilt werden, da der Kenntnisstand sowohl hinsichtlich ihrer Ätiologie als auch ihrer Bedeutung unter bestimmten klinischen Bedingungen gering ist. In der Literatur ist eine Vielzahl möglicher Faktoren beschrieben, die in tierexperimentellen und klinischen Studien zu einer Modulation von VLF-Rhythmen führen. Unter anderem werden folgende Faktoren genannt: akuter Blutverlust, Konstriktion der Aorta, Asphyxie, Anästhesie im Tiermodell, Herzinsuffizienz u.a. Eine Lokalisation des Ursprungs der VLF-Rhythmen ist bislang nicht gelungen. Verschiedene ursächliche Mechanismen wurden postuliert. Dazu zählen u.a. thermoregulatorische Prozesse und das Renin-Angiotensin-System. Auch wurden hämodynamische Feedback- Mechanismen neben mechanischen und zentralnervösen Effekten der Atmung als mögliche Ausgangspunkte genannt. Des weiteren wurde ein Zusammenhang der VLF mit spinalen Reflexen beschrieben und eine ursächliche Bedeutung der vaskulären Autoregulation vermutet (18). Bezüglich der Zuordnung zum ANS ist man überwiegend der Meinung, dass die VLF eher eine sympathische Aktivität reflektiert (87). Es gibt jedoch auch Autoren die der Auffassung sind, dass das niedere Frequenzband sowohl sympathische als auch parasympathische Aktivität repräsentiere (3, 73).

Des Weiteren gibt es auch einen Frequenzanteil der unterhalb von 0,01 Hz liegt und als Ultra low frequency beschrieben wird. Hierzu gibt es aufgrund der spärlichen Datenlage nur wenige Erkenntnisse, wobei Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang mit der Regulationen der Körpertemperatur beschrieben werden (18).

Die beiden Hauptspektren, die auch Bestandteil der Untersuchung in der vorliegenden Arbeit waren, sind der Niedrig- und Hochfrequenzbereich (LF bzw. HF Spektrum).

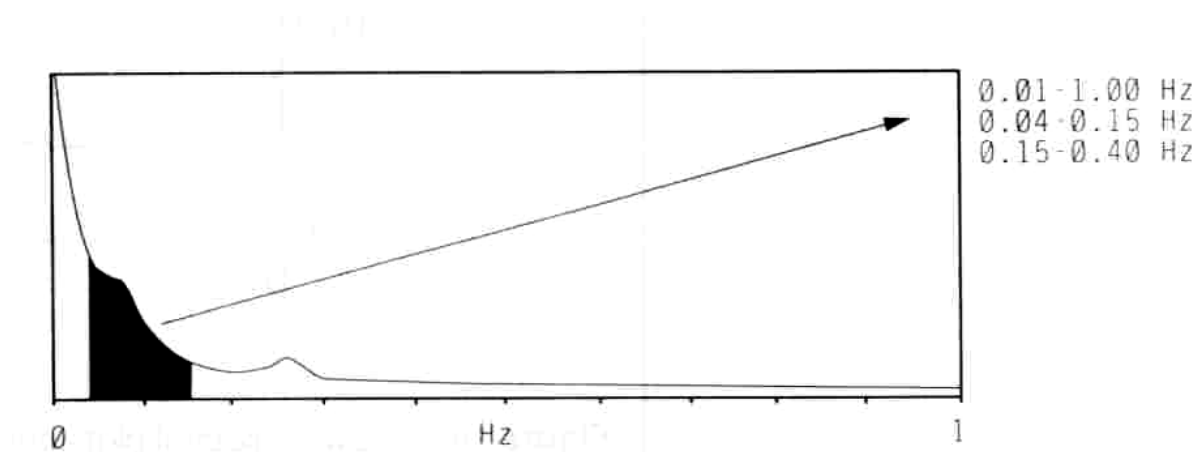


Abb.4: Low- Frequency Component (0.04-0.15 Hz) (71)

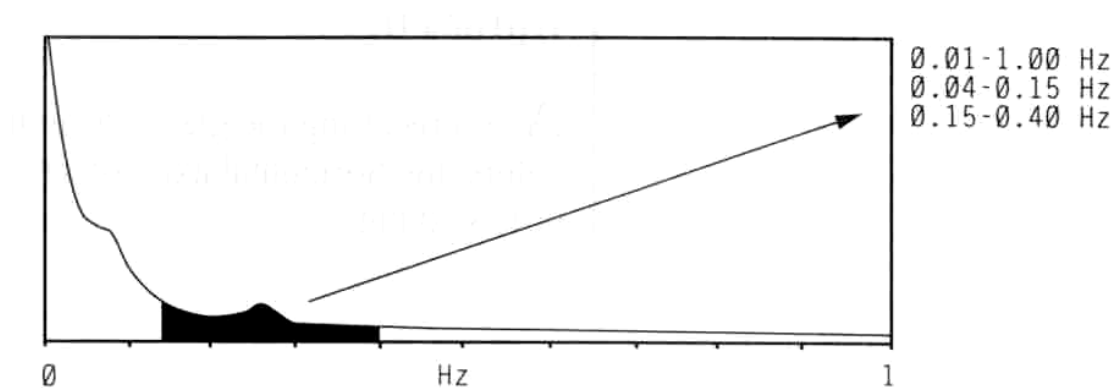


Abb.5: High-Frequency Component (0.15-0.40 Hz) (71)

Zusammenfassend kann man sagen, dass nur der HF- und der LF- Bereich relativ sicher einem Aktivitätszustand des autonomen Nervensystems entsprechen. Aus dem Verhältnis der LF- und HF- Frequenzanteile kann eine LF/HF- Ratio bestimmt werden. Trotz des kombinierten Einflusses auf die LF- Bande, kann in Zusammenschau beider Parameter über die LF/HF- Ratio eine Aussage über das sympathisch/ parasympathische Gleichgewicht getroffen werden. Sie ist somit ein anerkannter Parameter zur Beschreibung des sympathovagalen Gleichgewichts. Eine Erhöhung der Ratio LF/HF wird allgemein mit einer Verschiebung der sympathovagalen Balance Richtung Sympathikus, eine Verminderung mit einer Verschiebung Richtung vagaler Dominanz bzw. verminderter sympathischer Aktivität assoziiert (136, 123).

Aufgrund der genannten Erkenntnisse wurden somit in der vorliegenden Untersuchung folgende Frequenzbereiche berücksichtigt und analysiert:

- 1.) **LF**
- 2.) **HF** und die
- 3.) **LF/HF Ratio.**

3.3 Monitoring in der Allgemeinanästhesie

Mit der Allgemeinanästhesie wird meist ein medikamentös induzierter Zustand beschrieben, mit dem Ziel die Bereiche Bewusstsein (durch Hypnose) und Schmerzwahrnehmung (durch Analgesie) kontrolliert zu beeinflussen. Für Rosow und Manberg sollte bei der Allgemeinanästhesie auch der Muskeltonus (Relaxation) medikamentös verändert werden (116). Andere Autoren hingegen definieren die Allgemeinanästhesie als ein Zustand, in dem

als Ergebnis einer durch Medikamente induzierten Bewusstlosigkeit, der Patient Schmerzreize weder wahrnimmt noch erinnert. Hierbei sind zwar die Analgesie, Muskelrelaxation und die Unterdrückung von autonomer Aktivität nützlich und wünschenswert, sie spielen jedoch lediglich eine untergeordnete Rolle und sind somit keine zwingenden Bestandteile der Anästhesie (111).

Bereits seit der Einführung der Allgemeinanästhesie wird versucht Erfassungsmöglichkeiten zu etablieren, die einen Aufschluss über die genaue Position im Fließgleichgewicht „wach - narkotisiert“ geben. Bei einer unzureichenden Hypnose, Stressabschirmung oder Analgesie spricht man von einer „zu flachen“ Narkose, die zu Stressreaktionen, unbewussten oder bewussten Erinnerungen, intraoperativer Wachheit (engl. awareness) und Spätfolgen im Sinne von posttraumatischen Belastungsstörungen führen kann (61, 85, 95). Andererseits ist neben einer „zu flachen“ Narkose ebenfalls eine „zu tiefe“ Narkose unerwünscht, da eine Überdosierung von Anästhetika mit einer hämodynamischen Beeinträchtigung, einem hohem Anästhetikaverbrauch und verzögertem postoperativen Erwachen verbunden ist. (141).

3.3.1 Klinische Zeichen und hämodynamische Parameter (PRST-Score)

Zu Beginn der klinischen Anästhesiologie im 19. Jahrhundert orientierte sich die Beurteilung der Narkosetiefe vor allem an charakteristischen Beobachtungen während der Narkose. Auch heute noch werden häufig klinische Parameter zur Beurteilung der Narkose- bzw. Hypnosetiefe herangezogen.

Eine unzureichende Hypnose bzw. Analgesie kann von physiologischen Reaktionen wie Schwitzen, Tränenfluss, Pupillenlichtreflex oder auch körperlichen Bewegungen begleitet sein. Diese klinischen Zeichen dienten insbesondere zu Beginn der Anästhesiologie im 19. Jahrhundert zur Beurteilung der Narkosetiefe. In dem sogenannten PRST-Score (Pressure, Rate, Sweat, Tears) nach Evans und Davis werden Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz)

in Kombination mit physiologischen Reaktionen (Schwitzen, Tränenfluss) zur klinischen Beurteilung der Hypnosetiefe zusammengefasst (34). Das Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz während einer Allgemeinanästhesie kann jedoch auch durch eine Reihe von Vorerkrankungen und der Begleitmedikationen des Patienten beeinflusst werden. Bei z.B. vorbestehender Herzinsuffizienz, arteriellem Hypertonus und vielen anderen kardiovaskulären, endokrinen und neurologischen Erkrankungen können die Ausgangswerte und intraoperative Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz so verändert sein, dass die klinische Beurteilung erheblich erschwert oder gar unmöglich ist. Ebenfalls kann die medikamentöse Therapie dieser Vorerkrankungen mit z.B. Antihypertensiva wie β -Blocker oder ACE-Hemmer den Blutdruck und die Herzfrequenz verringern und somit Herz-Kreislauf-Reaktionen auf chirurgische Stimuli maskieren. Auch eine Erhöhung der Kreislaufwerte durch Alpha - und β - Sympathomimetika können eine Interpretation der intraoperativen Kreislaufreaktion erschweren. Erwähnenswert ist auch ein möglicherweise nicht unwesentlicher intraoperativer Blutverlust, der dann ebenfalls die Hämodynamik stark beeinflussen kann.

Aufgrund dieser zahlreichen narkoseunabhängigen Variablen, die Auswirkung auf das Herz-Kreislaufsystem haben, ist somit nur ein bedingter Rückschluss auf den Bewusstseinszustand des Patienten erlaubt. Dies konnte auch in einer Analyse aus den USA gezeigt werden. Bei Narkosen mit intraoperativer Wachheit im Zeitraum von 35 Jahren, die zu Schadensersatz geführt haben, konnte lediglich in 15% der Fälle ein Anstieg des Blutdrucks gezeigt werden. Zu Tachykardien kam es nur in 7% der Fälle und zu Patientenbewegungen in 2% der Fälle (31). Auch in weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass Parameter des PRST Scores nicht als Kriterium für die Anästhesietiefe geeignet sind (35, 27, 121). Trotz dieser Datenlage werden weiterhin Veränderung der Hämodynamik und klinische Zeichen, neben

schematisierten auf Erfahrungswerten beruhender Dosierung von Anästhetika und Analgetika, als klinisch bedeutsam für die Narkoseführung angesehen.

3.3.2 Spezielle Monitoringformen

Im Verlauf von Jahrzehnten wurden neben dem PRST-Score auch weitere unterschiedliche Beobachtungsformen und Monitore entwickelt, die die Effekte pharmakologischer Interventionen auf die einzelnen Narkosekomponenten mit unterschiedlicher Güte und Verlässlichkeit abbilden. Neben den durch Schmerzreiz hervorgerufenen Veränderungen von Herzfrequenz und Blutdruck werden im klassischen MAC-Konzept der Narkosetiefe vor allem Schmerzreiz korrelierte Bewegungen des Patienten zur Quantifizierung herangezogen. Beim sogenannten OAA/S-Score wird das intraoperative Befolgen von Aufforderungen als Kriterium für Wachheitszustände und Bewusstseinsphänomene angewendet (64). Diese Vorgehensweise ist auch bei der Verwendung von Muskelrelaxanzien möglich, wobei hier die so genannte isolierte Unterarmtechnik Anwendung findet. Sie verhindert durch das Anlegen eines Tourniquets die Wirkung der Muskelrelaxanzien auf den Unterarm und gestattet es so dem Patienten, während einer Narkose die Hand zu bewegen und einfachen Kommandos Folge zu leisten. Allerdings wird diese Methode selten verwendet, da sie nur ca. 30 min eingesetzt werden kann und sich bei Untersuchungen auch Fehleinschätzungen ergaben (52, 80).

Ein weiteres Verfahren eine motorische Reaktion trotz Gabe von Muskelrelaxanzien als Monitoring der Narkosetiefe zu erfassen, ist die Kontraktionsmessung des unteren Ösophagusphinkters. Dieser besteht aus glatter Muskulatur und wird somit nicht von Muskelrelaxanzien, jedoch von verschiedenen Hypnotika beeinflusst. Anhand der Frequenzmessung der Kontraktionen mit einem Manometer unter Narkose gemessen kann auf

eine motorische Reaktion auf einen Hautschnitt geschlossen werden (127). In Untersuchungen wurde diese Methode jedoch als zu ungenau befunden (52, 80).

3.3.2.1 Bispektralindex (BIS) als Neuromonitoring

Die elektrische Aktivität des Gehirns besteht aus synchronen Entladungen erregender und hemmender Nervenzellen. Die Potentialänderungen der kortikalen Pyramidenzellen können von der Schädeloberfläche mittels Elektroenzephalogramm (EEG) abgeleitet werden (132). Alle Anästhetika beeinflussen die neuronale Aktivität kortikaler und kortexnaher Neurone (23). Bereits 1933 wurde man bei der Beobachtung des Einflusses von Chloroform auf die Bedeutung des EEG als Untersuchungsmethode in der Anästhesie aufmerksam (14). Und wenige Jahre später wurde zum ersten Mal berichtet, dass mit dem EEG die Auswirkungen der Narkose registriert werden können (42). 1953 konnte nachgewiesen werden, dass das EEG-Muster mit der arteriellen Ätherkonzentration korreliert und somit zur Bestimmung der Narkosetiefe geeignet sein könnte (36). Aufgrund der schwierigen genauen Interpretation der komplexen Elektroenzephalogramm (EEG)-Informationen ist dieses Verfahren in der klinischen anästhesiologischen Praxis zu aufwendig. Dafür wurden Geräte entwickelt, die die Rohdaten des EEG in interpretierbare Parameter weiterverarbeiten und als Index wiedergeben. Der Bispektralindex ist zur Überwachung von Narkose und Sedierung der zurzeit am besten evaluierte Parameter und Marktführer bezüglich des Neuromonitorings (28, 80). Er vereint mehrere Kenngrößen des EEG zu einem Indexwert und bezeichnet eine dimensionslose Zahl zwischen 0 (tiefe Narkose) und 100 (wach). Die detaillierte Berechnung des Index bzw. die Gewichtung von verschiedenen Subparametern des Roh-EEGs eines Patientenkollektivs während einer Allgemeinanästhesie und den zugehörigen Beobachtungen der Narkosetiefe sind bisher nur zum Teil veröffentlicht (112). Der Hersteller definiert die intraoperativ

adäquate Narkosetiefe als BIS zwischen 40 und 60 (7). Publikationen belegen, dass der Bispektralindex eine enge Korrelation mit verschiedenen Sedierungsscores und der Blutkonzentration von Anästhetika aufweist (30, 43). Der BIS-Monitor wird sowohl bei älteren Patienten (114) als auch bei Kindern zur Überwachung von Narkosen und Sedierungen eingesetzt (6, 91).

Eine weitere Studie beschäftigt sich mit dem Vergleich der Narkosetiefe bei Intubation zwischen Propofol und Thiopental, auch hier wurde der BIS zur Bewertung der Narkosetiefe verwandt. Es zeigte sich, dass Propofol den BIS signifikant häufiger unter 60 senkt, zum Zeitpunkt der Intubation, als Thiopental (13).

Es ist beschrieben, dass BIS-gesteuerte Anästhesien zu signifikanten Anästhetikaeinsparungen und verkürzten Aufwachzeiten im Vergleich zu Standardanästhesien führen (74).

Trotz vieler positiver Studien gibt es jedoch auch Untersuchungen, welche die Verwendbarkeit des BIS anzweifeln (37, 52, 72). Hierbei muss jedoch einschränkend erwähnt werden, dass in einigen Studien, bei denen der BIS als Monitoring eher negativ abgeschnitten hat, die BIS-Messung als Einzelparameter zur Steuerung einer Sedierung genutzt wurde.

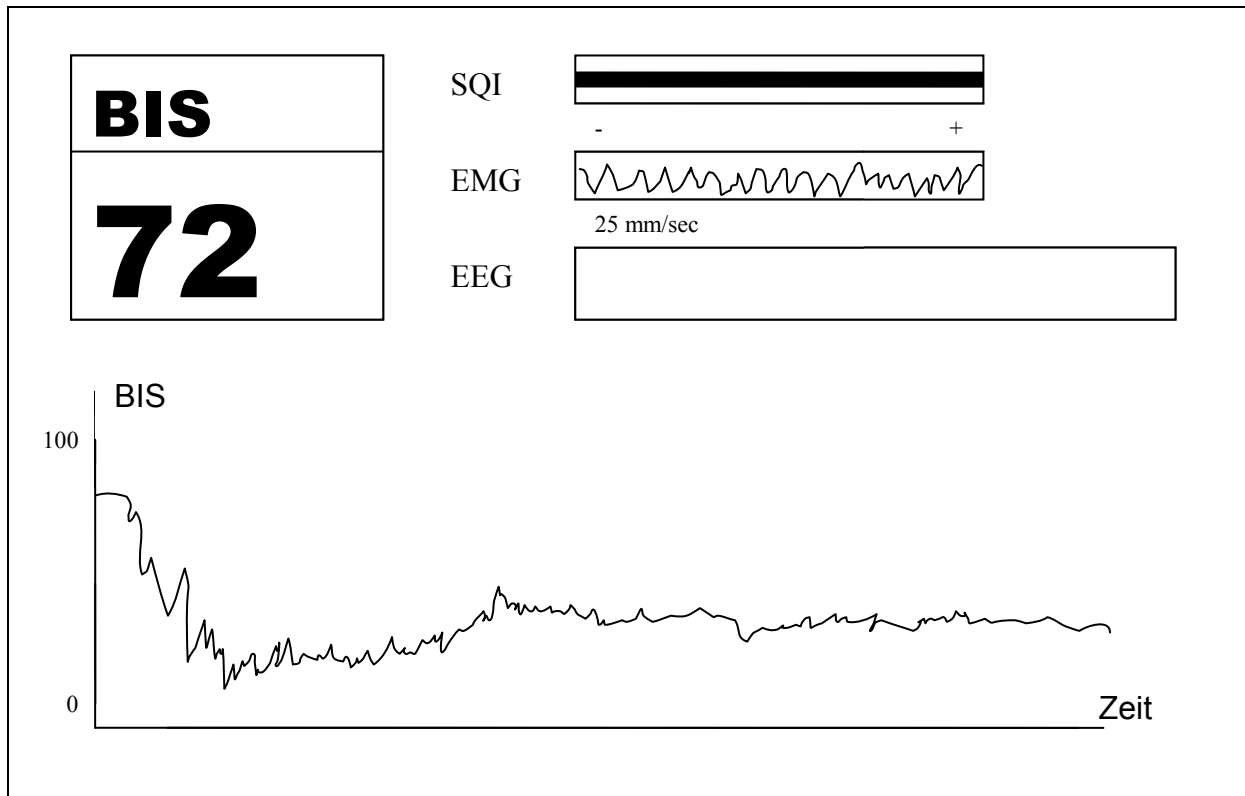


Abb.6: Schematische Darstellung des BIS-Monitor

In der vorliegenden Arbeit wurde der BIS zur Überwachung der Narkosetiefe eingesetzt.

3.3.2.2 Weitere Neuromonitoringverfahren in der Anästhesie

Ein von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe der medizinischen Hochschule Hannover entwickeltes automatisches EEG-Messsystem, das computergestützt das EEG-Signal auswertet, ist der EEG-Monitor Narkotrend®

Basierend auf aus dem EEG abgeleiteten Parametern wird das Roh-EEG mittels Fourier-Transformation und Spektralanalyse prozessiert und anhand einer multivarianten Analyse eine automatische Klassifikation des EEG durchgeführt (124).

Eine weitere Überwachungsform zur Narkosetiefe sind akustisch evozierte Potentiale (AEP).

Mit dem EEG bzw. mit dem BIS kann die elektrische Spontanaktivität der Großhirnrinde beurteilt werden. AEP hingegen zeigen die reizinduzierte Funktion kortikaler, spinaler und periphervenöser Strukturen.

Standardisierte sensorische Reizungen, wie zum Beispiel Lichtblitze oder Klicklaute führen zu typischen EEG-Veränderungen, die als evozierte Potentiale bezeichnet werden, z.B. visuell evozierte Potentiale (VEP) oder akustisch evozierte Potentiale (AEP).

Die Hörfunktion ist die letzte Sinneswahrnehmung, die nach der Narkoseeinleitung erlischt und die erste, die bei Beendigung der Narkose wiederkehrt.

Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz (MLAEP), die 10-100 ms nach einem akustischen Reiz entstehen, spiegeln die kortikale Verarbeitung akustischer Signale wieder. Unter Narkose unverändert auslösbare MLAEP weisen auf eine inadäquate Bewusstseinsausschaltung oder auf eine mögliche intraoperative Wachheit hin (141).

3.3.2.3 Herzfrequenzvariabilität in der Anästhesie

Die Reduktion einer Aktivierung des autonomen Nervensystems ist eines der wichtigsten Ziele in der Anästhesie. So ist auch in diesem medizinischen Bereich bei der Bedeutung der HRV-Messung als nichtinvasives Verfahren – ebenso wie in den anderen bereits genannten Bereichen – ein zunehmendes Interesse in der Forschung festzustellen. Hierbei wurden verschiedene Untersuchungen mit klinisch bedeutsamen Medikamenten durchgeführt, die zur Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung benutzt werden. Dabei wurde festgestellt, dass eine Anästhesie die Herzfrequenzvariabilität vermindert und dass sie somit als Maß zur Bestimmung der Sedierung – bzw. Narkosetiefe genutzt werden könnte (8). Dies gilt sowohl für volatile Anästhetika wie beispielsweise Isofluran (69) als auch für die intravenösen Anästhetika wie z.B. Thiopental, Propofol und Etomidate (120). Aber auch die Effekte einer Kombination von Analgetika und Hypnotika, die regelhaft in der Anästhesie eingesetzt werden, auf die HRV wurden untersucht (41). Zur Entwicklung eines Kontrollsystems zur automatischen Steuerung der Analgetikadosierung während einer Narkose, wurde als Parameter für die Beurteilung des Analgesiegrades u.a. die HRV als Parameter hinzugezogen (62). Ebenso hat man Untersuchungen durchgeführt, die sich explizit auf die endotracheale Intubation als einen der schmerzhaftesten Ereignisse während der Narkose beziehen. Beispielsweise wurde dabei die intravenöse Injektion von Lidocain vor Intubation im Hinblick auf eine mögliche HRV-Reduktion analysiert (82). In einer weiteren Untersuchung mit

Propofolsedierung bei einer schmerzhaften Prozedur auf der Intensivstation wurden speziell Kinder in die Studie eingeschlossen. Hierbei wurde versucht, die einzelnen Komponenten „Analgesie“ und „Hypnose“ (bzw. „Sedierung“) mittels HRV differenziert mit den Parametern HF- und LF-Ratio zu erfassen (137). Bei einer vergleichenden Untersuchung gab es Hinweise, dass die Herzfrequenzvariabilität mehr die Hirnstammeffekte der Anästhesie widerzuspiegeln scheint als das EEG bzw. BIS, welches eher die Cortex-Region zu erfassen scheint (58).

4 Patienten, Material und Methoden

4.1 Ethikvotum

Das Studienprotokoll wurde der unabhängigen Ethikkommission der Ärztekammer Rostock zur Begutachtung angezeigt und für positiv befunden. (1/2/05 Reg.-Nr II HV03/2005)

4.2 Studiendesign

Die vorliegende Untersuchung wurde im klassischen Design prospektiv, kontrolliert randomisiert und mit zwei Gruppen durchgeführt. Der die Narkose ausführende Anästhesist war bezüglich der Gruppenzugehörigkeit während der Narkoseeinleitung und Intubation verblindet.

4.3 Patientenauswahl

Alle Patienten wurden in der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Universitätsklinikums Rostock operiert. Die Klinik verfügt über drei gleichwertig ausgestattete Operationssäle und einem von der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie betreuten Aufwachraum.

Die Prämedikation erfolgte nach den allgemeinen Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI): Neben einer gründlichen Anamneseerhebung erfolgte die eingehende körperliche Untersuchung sowie eine Auswertung der von den Eltern des Patienten mitgebrachten oder im Krankenhaus erhobenen Vorbefunde. Im Rahmen der Prämedikationsvisite erfolgte auch die Risikostratifizierungen (ASA Klassifikation I – V) aufgrund einer von der American Society of Anesthesiologists vorgeschlagenen Einteilung

(ASA 1963). Die Auswahl der Kinder als Studienteilnehmer erfolgte anhand der unten genannten Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

Stimmten die Eltern der Studienteilnahme zu, erfolgte die ausführliche Information über den Ablauf der Studie und die Messverfahren. Nach ausreichender Bedenkzeit, erfolgte die freiwillige, schriftliche und jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufbare Einwilligungserklärung durch die Eltern. Ein Informationsbogen mit allen wichtigen relevanten Daten wurde den Eltern zum Verbleib übergeben.

Folgende Ein- bzw. Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

Einschlusskriterien:

- Lebensalter 2-6 Jahre
- elektiver Eingriff
- American Society of Anesthesiologists (ASA) Status I – II
- Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung der Eltern

Ausschlusskriterien:

- Typ 1 Diabetes mellitus
- Vorliegen einer kardialen oder neuromuskulären Vorerkrankung sowie einer Erkrankung des zentralen Nervensystems
- Ein schwieriger oder potentiell schwieriger Atemweg, aufgrund anatomisch abweichender Atemwege (Mallampai 3 oder 4)
- Ein bekannter Pseudocholinesterasemangel

4.4 Randomisierung

Die Randomisierung wurde computergestützt am OP-Tag durchgeführt. Es wurden zwei Gruppen gebildet. Patienten welche die Einschlusskriterien erfüllten und deren Eltern der Teilnahme an der Studie zugestimmt hatten, erhielten entsprechend der chronologischen Reihenfolge der Durchführung der Studie eine aufsteigende Patientenummer. Entsprechend den in dem zugehörigen Randomisierungskuvert enthaltenen Angaben wurden die Patienten durch diese Nummer entweder der Muskelrelaxanz-Gruppe (MR) oder der Placebo-Gruppe (NoMR) zugeteilt.

4.5 Studienablauf

4.5.1 Narkosevorbereitung

Die Vorbereitungsphase erfolgte standardisiert nach einem festen Protokoll.

Alle Patienten erhielten 60 Minuten vor dem Abruf in den anästhesiologischen Vorbereitungsraum ein EMLA-Pflaster® (AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland) an zwei potentiellen Punktionsstellen. Diese Pflaster wurden kurz vor dem Transport in den OP entfernt. Es erfolgte ebenfalls eine Prämedikation in Form von 0,5 mg/kg/KG Midazolam (Dormicum®, Hoffmann-La Roche, Grenzach, Wyhlen), welches 30 Minuten präoperativ rektal verabreicht wurde.

Nach Ankunft im Einleitungsraum des Operationssaales bekamen alle Probanden zur Überwachung der vitalen Funktionen ein kontinuierliches Monitoring mittels Elektrokardiogramm, Pulsoximetrie und nicht invasiver, oszillometrischer Blutdruckmessung am Oberarm. Für das BIS-Monitoring erfolgte die Platzierung der Elektroden auf der Stirn. (BIS Pediatric Sensor, Aspect Medical Systems Inc., Newton, MA, USA). Die Messung des BIS erfolgte mit dem A-2000 BIS Monitor (Version 3.30 Aspect Medical Systems Inc. Norwood, MA USA).

Für die HRV-Analyse wurden EKG-Elektroden appliziert und das EKG-Signal an den HRV-Monitor übertragen (sampling rate 512 Hz; SUEmpathy tm, Suess Medical Engineering). Es erfolgte ebenfalls die Platzierung eines peripher-venösen Zugangs am Handrücken des Patienten, worüber eine 2/3 Elektrolytlösung infundiert wurde.

4.5.2 Narkoseeinleitung und Intubation

Die Narkoseeinleitung und Intubation wurde stets von demselben Anästhesistenteam (ein Facharzt und eine Assistenzärztin im 5. Weiterbildungsjahr sowie eine Anästhesieschwester) nach einem festen Narkoseschema durchgeführt.

Nach ca. fünfminütiger Anpassung des Kindes an die Umgebung und dem Erreichen weitestgehend stabiler Ausgangsparameter bezüglich der HRV- und BIS-Messung, erfolgte die Präoxygenierung mit einem Frischgasfluß von 8 l/min Sauerstoff. Die Narkoseeinleitung erfolgte daraufhin mit einer intravenösen Bolusinjektion von 2 µg/kg/KG Fentanyl innerhalb von 10 Sekunden. Die Verabreichung des Opioids wurde als Startzeitpunkt markiert. Nach Ablauf von exakt 2 Minuten wurde als Hypnotikum 4mg/kg/KG Propofol (Disoprivan[®], B. Braun, Melsungen) ebenfalls über 10 Sekunden injiziert.

Nach Erlöschen des Lidreflexes, etablierter Maskenventilation und dem Erreichen einer ausreichenden Narkosetiefe (definiert als BIS von ca. 40), wurden den Kindern der MR-Gruppe 0,25 mg/kg/KG Mivacurium (Mivacron[®], Glaxo Wellcome GmbH & Co.) innerhalb von 10 sek. i.v. injiziert. Die Gruppe ohne MR erhielt stattdessen eine NaCl Lösung und wurde ebenso lange weiter mit der Maske beatmet. In beiden Gruppen waren die zu applizierenden Substanzen in gleichartigen 10 ml Spritzen aufgezogen, um der Verblindung des narkoseführenden Anästhesisten gerecht zu werden.

Exakt zwei Minuten nach MR- bzw. Placebo-Gabe erfolgte die Intubation (definiert als Anheben der Epiglottis). Somit war sichergestellt, dass sich der Intubationszeitpunkt in den beiden Gruppen nicht unterschied.

Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie wurden 8 mg/kg/h Propofol infundiert. Eine maschinelle Beatmung wurde mit einer festen Atemfrequenz (20/min), um die Auswirkung der respiratorischen Sinusarrhythmie auf die HRV zu vermeiden, im volumenkontrollierten Modus mit einer FiO₂ von 0,4 durchgeführt. Es wurde durchgehend eine Normoventilation durch Messung der endtidalen CO₂-Konzentration angestrebt.

Die Blutdruckmessung erfolgte mittels nicht invasiver Blutdruckmessung immer am zum intravenösen Zugang kontralateralen Arm. Die Herzfrequenz wurde anhand des Monitor-EKGs erfasst und die arterielle Sauerstoffsättigung kontinuierlich pulsoxymetrisch gemessen.

Während der Einleitung wurde auf eine Relaxometrie verzichtet, damit der verblindete Anästhesist nicht erkennen konnte, ob die Kinder zur Intubation relaxiert waren oder nicht.

Nach Beendigung der Studienphase wurden die Patienten zur weiteren intraoperativen Beurteilung des neuromuskulären Blockadeverlaufs zusätzlich relaxometrisch überwacht. Hierfür wurde entsprechend der Leitlinien (39) das neuromuskuläre Monitoring mittels TOF-Watch® S etabliert und die Reizantwort des Muskulus adductor pollicis nach entsprechender Stimulation des N. ulnaris akzeleromyographisch gemessen.

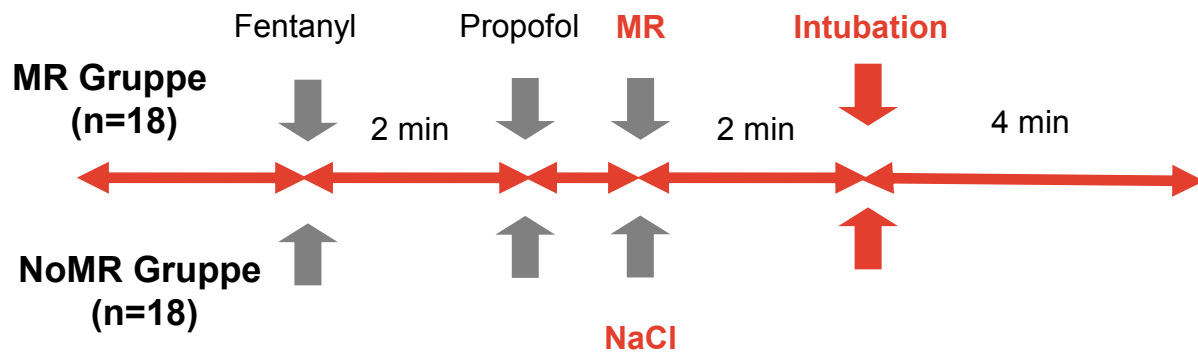


Abb.7: Zeitlicher Verlauf der Medikamentenapplikation

Die HRV Parameter (LF, HF und LF/HF-Ratio) wurden zu folgenden Messzeitpunkten dokumentiert:

- t_0 10 Sekunden vor der Applikation von Mivacurium oder NaCL-Lösung
- t_1 10 Sekunden vor Intubation (Definiert als Anheben der Epiglottis)
- t_2 30 Sekunden nach Intubation

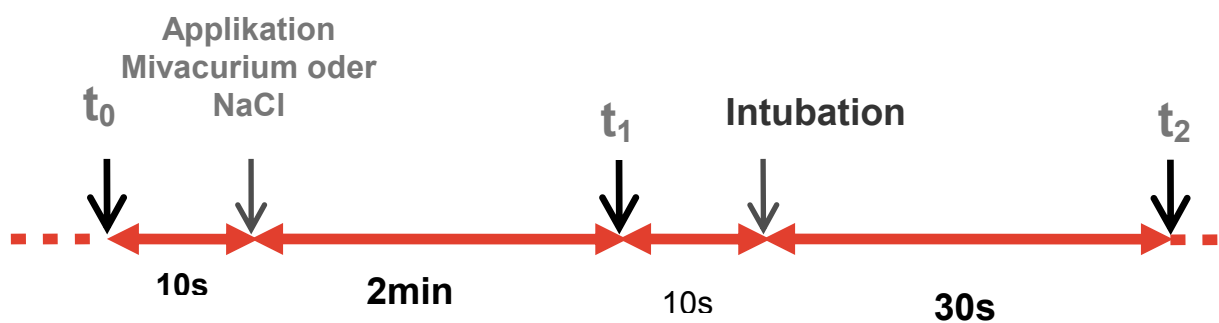


Abb.8: HRV- Messzeitpunkte

Die Parameter bezüglich MAP, HR und BIS wurden zu folgenden Messzeitpunkten dokumentiert:

- T 0 Baseline (unmittelbar vor Narkoseeinleitung)
- T 1 Bewusstseinsverlust
- T 2 Intubation (Anheben der Epiglottis)
- T 3 1 Minute nach der Intubation

4.6 Datenerfassung

Das Monitoring der Vitalwerte (Herzfrequenz, Blutdruck, O₂-Sättigung, PetCO₂) erfolgte mit einem AS/3TM Anästhesie-Monitor (Fa. Datex-Engström, Helsinki, Finnland). Diese Daten wurden gemäß Studienprotokoll aufgezeichnet.

Die Messung des BIS wurde kontinuierlich mit dem A-2000 BIS Monitor, Version 3.30 Aspect Medical Systems Inc. Norwood, MA USA registriert.

Für die Online-Erfassung der RR-Intervalle des EKG wurde ein HRV Monitor (Abtaste 512 Hz, SUEmpathyTM, Suess Medical Engineering, Aue, Germany) verwendet. Aus den aufgezeichneten RR-Zeitreihen wurden zunächst manuell Artefakte entfernt, bevor die Analyse der HRV im Frequenzbereich offline mit Hilfe des Analyseprogramms MATLAB erfolgte. Die HRV Analyse wurde kontinuierlich für jede Sekunde im Frequenzbereich durch Fast Fourier Transformation im 128 Sekunden Intervall durchgeführt.

128 sec ist der Zeitintervall über den die HRV jeweils gemessen wird und dieser Zeitintervall verschiebt sich jede Sekunde um eine Sekunde nach vorne, so dass man jede Sekunde einen Wert erhält.

Die Intubationsbedingungen wurden auf Basis des Scoring-Systems von Helbo-Hansen (53) erfasst. Dabei wurden alle Patienten mit einem Score von 2 oder besser akzeptiert, Patienten mit einem Score von 3 oder 4 wurden nicht akzeptiert. Das Helbo-Hansen Scoring-System erfasst die Intubationsbedingungen auf einer Skala von 1 (leicht) bis 4 (schwierig). Basierend auf den folgenden Variablen: Leichtigkeit der Laryngoskopie, Position der Stimmbänder, Husten bei der Laryngoskopie oder Intubation, Entspannung der Kiefer und Extremitätenbewegung (104).

Für jeden Patienten wurde ebenfalls ein handschriftliches Protokoll geführt. Darin wurden patientenspezifische Daten wie Alter, Körpergröße und -gewicht, Laborergebnisse, Relaxanzien dosierungen, Injektionszeitpunkte, Intubationsbedingungen sowie alle relevanten klinischen Ereignisse während der Untersuchung vermerkt. Die Eingabe der Rohdaten in tabellarischer Form erfolgte mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms MS Excel[®] 2003 für Windows[®], die Erstellung der Arbeit mithilfe des Textbearbeitungsprogramms MS Word[®] 2003 für Windows[®] (Microsoft GmbH, Unterschleißheim, BRD).

4.7 Statistik

Die Daten wurden mit einer Standard Software analysiert (WinStat[®], Kalmia Corp Inc., Cambridge, Massachusetts, USA). Die demographischen Daten wurden unter Verwendung des Chi-Quadrat-Testes ausgewertet. Der Vergleich zwischen den Gruppen wurde mit dem Mann-Whitney U-Test durchgeführt. Dabei handelt es sich um zweiseitige Tests mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Die Darstellung der Daten erfolgte als Median unter Angabe von interquartilen Grenzen (25% - 75%).

5 Ergebnisse

5.1 Demographische Daten

Im Zeitraum vom 02.01.2007 bis zum 31.03.2007 wurden 38 Kinder in die prospektive Studie aufgenommen und in zwei Gruppen randomisiert. Vier Kinder (zwei in jeder Gruppe) mussten von der Studiauswertung ausgeschlossen werden, davon drei Kinder wegen ungenügender Datenqualität im Abschnitt vor der Intubation und ein Kind aufgrund einer allergischen Reaktion nach Injektion von Mivacurium. Somit konnten letztlich 34 Kinder die Studie vollständig durchlaufen.

35 % der Kinder (n=12) waren weiblichen, 65 % (n=22) waren männlichen Geschlechts.

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug in beiden Gruppen 4,0 Jahre. Zwischen den beiden Gruppen ergaben sich bei den demographischen Daten keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 2: Demographische Daten und ASA Klassifikation

	MR Gruppe	NoMR Gruppe
	n = 17	n = 17
Alter (Jahre)	4.0 (3.0-5.0)	4.0 (3.0-5.0)
Geschlecht (m/w)	12/5	10/7
Gewicht (kg)	17.5 (16.0-20.0)	19.0 (17.5-20.0)

Median (Range) und Anzahl (Geschlecht und ASA); MR Gruppe = Muskelrelaxanz-Gruppe; NoMR Gruppe = ohne Muskelrelaxanz

5.2 Narkoseeinleitung und Intubationsbedingungen

Beide Gruppen waren hinsichtlich der Dauer der Narkoseeinleitung vergleichbar. In der MR-Gruppe dauerte die Einleitung im Schnitt 429 Sekunden (422-447) und in der NoMR-Gruppe

423 Sekunden (420-431; $p=0.16$). Gemessen wurde die Zeit von Zufuhr des ersten Narkosemittels bis zur Intubation (definiert als Anheben der Epiglottis) (siehe Abb 7).

Auch bezüglich der Intubationsbedingungen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In der MR Gruppe waren die Intubationsbedingungen bei 16 von 17 Patienten akzeptabel (94%), während dies in der NoMR Gruppe für 15 von 17 Patienten (88%) galt.

5.3 Art der operativen Eingriffe im Patientenkollektiv

Alle in die Auswertung aufgenommenen und randomisierten 34 Patienten mussten sich einem elektiven operativen Eingriff aus dem HNO- Bereich unterziehen. Hierbei handelte es sich um Tonsillektomien und Adenotomien.

5.4 HRV

Sämtliche erhobenen HRV- Parameter (LF, HF und LF/HF) unterschieden sich 10 Sekunden vor Applikation des Muskelrelaxanz bzw. der NaCl-Lösung (= t0) und 10 Sekunden vor Intubation (= t1) in den beiden Gruppen nicht signifikant voneinander (von t0 zu t1: $p = 0.11$, $p = 0.69$ und $p = 0.15$). Ebenso unterschieden sich 10 Sekunden vor der Intubation LF, HF und LF/HF für die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander (t1: $p = 0.55$, $p = 0.57$ und $p = 0.14$).

Bezogen auf den Zeitpunkt 30 Sekunden nach endotrachealer Intubation (= t2) war die Veränderung der LF jedoch signifikant größer in der Gruppe ohne Muskelrelaxanz (NoMR Gruppe) als in der MR Gruppe ($p = 0.015$). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen im HF Bereich ($p = 0.38$).

Die Veränderung der LF/HF Ratio war in der NoMR Gruppe signifikant größer als in der MR Gruppe ($p = 0.006$). Die exakten Werte sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3 a: HRV Messdaten

Reaktion auf die Applikation von Mivacurium oder NaCl-Lösung (HRV Veränderungen zwischen $t_0 = 10$ sec vor der Applikation und $t_1 = 10$ sec vor Intubation)

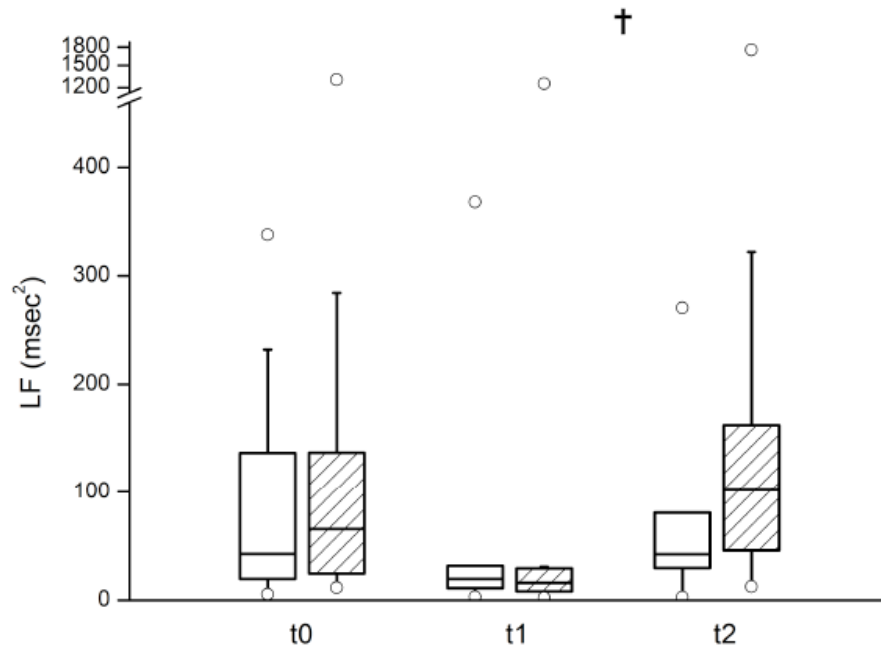
		MR Gruppe n = 17	NoMR Gruppe n = 17	p Wert
LF (ms²)	t₀	42,5 (20,6-136,5)	65,7 (26,8-136,8)	0,109
	t₁	19,7 (9,5-31,9)	16,1 (6,8-29,2)	
HF (ms²)	t₀	18,6 (8,9-86,2)	49,7 (18,4-109,0)	0,692
	t₁	9,9 (3,0-26,3)	18,1 (3,6-43,4)	
LF/ HF	t₀	1,91 (1,21-3,41)	1,42 (0,68-3,34)	0,153
	t₁	1,76 (1,18-4,02)	1,30 (0,65-2,34)	

Tabelle 3 b: HRV Messdaten

Reaktion auf die endotracheale Intubation (HRV-Veränderungen zwischen t1 = 10 sec vor und t2 = 30 sec nach trachealer Intubation).

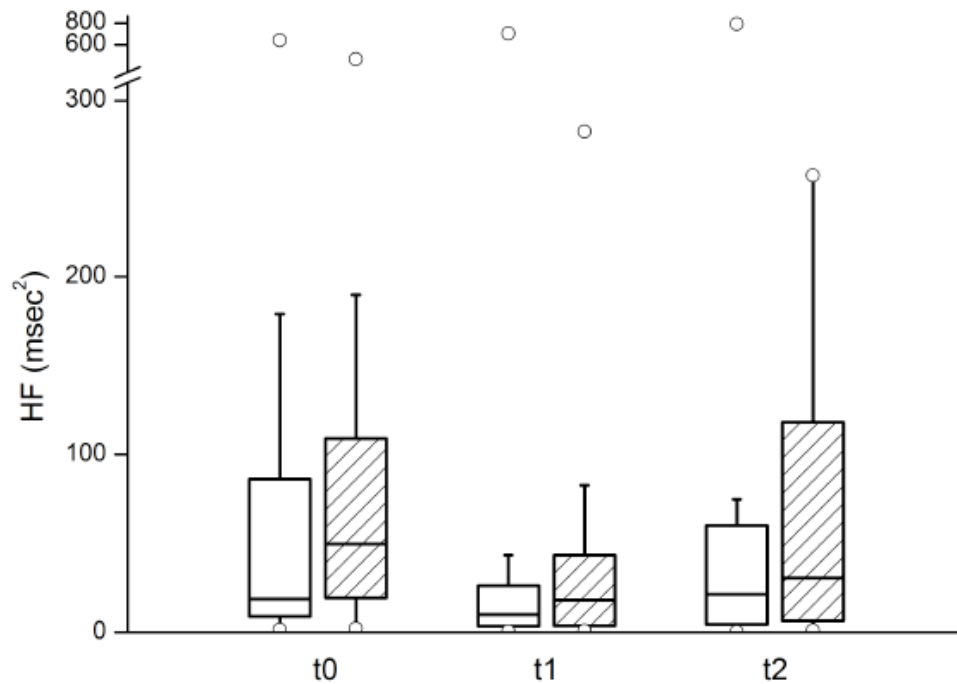
LF (ms²)	t1	19,7 (9,5-31,9)	16,1 (6,8-29,2)	0,015
	t2	42,3 (31,4-80,7)	102,0 (42,4-162,2)	
HF (ms²)	t1	9,9 (3,0-26,3)	18,1 (3,6-43,3)	0,380
	t2	21,3 (4,6-60,0)	30,5 (6,6-118,2)	
LF/ HF	t1	1,76 (1,18-4,02)	1,30 (0,65-2,34)	0,006
	t2	3,39 (2,67-4,70)	4,85 (2,0-10,3)	

(a)



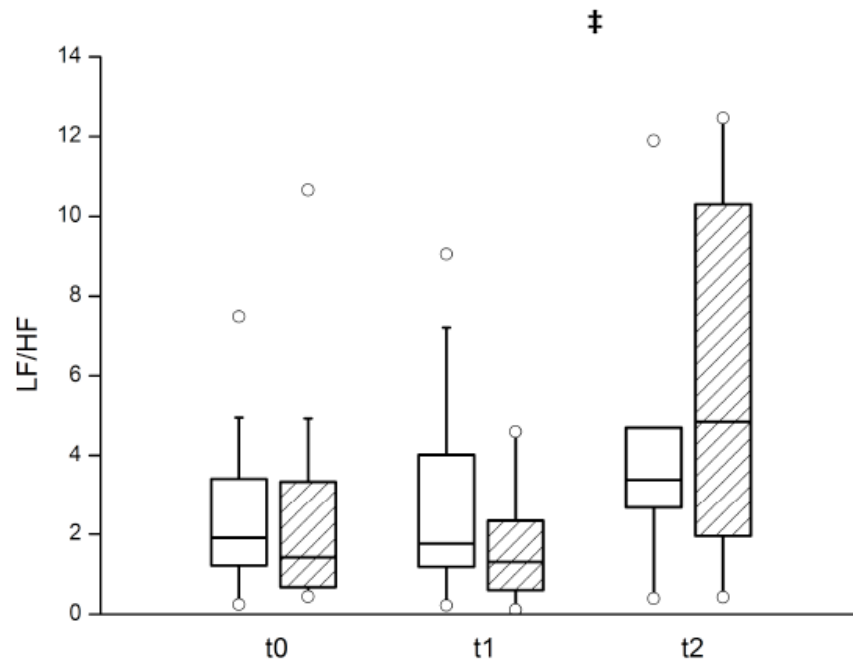
Low frequency (LF): † signifikanter Unterschied in der Änderung der LF zwischen beiden Gruppen vom Zeitpunkt t1 zu t2 ($p = 0.015$)

(b)



High frequency (HF): kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

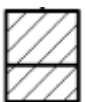
(c)



LF/HF ratio: ‡ signifikanter Unterschied in der Änderung der LF/HF ratio zwischen beiden Gruppen vom Zeitpunkt t1 zu t2 ($p=0.006$)



ohne Muskelrelaxanz (NoMR Gruppe)



mit Muskelrelaxanz (MR Gruppe)

t0 10 Sekunden vor der Verabreichung von Mivacurium oder NaCl-Lösung

t1 10 Sekunden vor der trachealen Intubation

t2 30 Sekunden nach der trachealen Intubation

Abb. 9 stellt die Ergebnisse im Diagramm dar: HRV-Antwort auf die endotracheale Intubation im Vergleich zwischen den Kindern, denen Mivacurium oder NaCl- Lösung verabreicht wurde.

5.5 Verlauf von Blutdruck, Herzfrequenz und BIS

5.5.1 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)

In beiden Behandlungsgruppen kam es nach der Narkoseinduktion mit Propofol zu einem signifikanten Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks verglichen mit der Baseline. Der MAP fiel in der MR Gruppe von 91 mmHg (82-100) auf 73 mmHg (66-81). In der NoMR Gruppe fiel der MAP von 88 mmHg (78-96) auf 70 mmHg (65-76). Zum Zeitpunkt der Intubation blieb bei den Kindern in der MR Gruppe der MAP mit 73 mmHg (70-79) auf diesem niedrigen Niveau. In der NoMR Gruppe hingegen stieg der MAP auf 77 (73-86) an und unterschied sich somit nicht mehr signifikant zu dem Baseline MAP (vor Einleitung der Narkose).

Die Differenzen zwischen den Blutdruckausgangswerten (Baseline) und dem Blutdruckwert zum Zeitpunkt eine Minute nach Intubation, waren in beiden Gruppen nicht mehr signifikant unterschiedlich.

Tabelle 4: Veränderung des MAP

	Baseline	Nach Bewusstseins- verlust	Intubation	1 min nach Intubation
MR Gruppe	91(82-100)	73(66-81)*	73 (70-79) *	79 (73-92)
NoMR Gruppe	88 (78-96)	70(65-76)*	77 (73-85)	77 (74-83)

Median (Spannweite), MR Gruppe = Muskelrelaxanz-Gruppe, NoMR Gruppe = ohne Muskelrelaxanz; *Signifikanter Unterschied zur Baseline; $p < 0.001$; ** Signifikanter Unterschied zur Baseline; $p < 0.01$

5.5.2 Herzfrequenz

In beiden Gruppen zeigte sich nach dem Bewusstseinsverlust (Propofolinjektion) ein signifikanter Abfall der Herzfrequenz bezogen auf die Baseline. Die mittlere HR fiel in der MR Gruppe von 108 bpm (95-115) auf 91 bpm (82-102). In der NoMR Gruppe fiel die mittlere HR von 97 bpm (91-107) auf 89 bpm (80-95). Zum Zeitpunkt der Intubation blieb bei den Kindern in der MR Gruppe die mittlere HR mit 92 bpm (87-100) auf diesem niedrigen Niveau. In der NoMR Gruppe hingegen stieg die mittlere HR auf 103 bpm (90-113) deutlich an und war damit nicht mehr signifikant unterschiedlich zu der Baseline HR vor Einleitung der Narkose.

Zum Zeitpunkt eine Minute nach Intubation war wiederum, wie aus der Tab. 5 ersichtlich, in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied zu der Baseline HR feststellbar.

Tabelle 5: Änderung der Herzfrequenz (HR)

	Baseline	Nach Bewusstseins- verlust	Intubation	1 min nach Intubation
MR Gruppe	108 (95-115)	91 (82-102)*	92 (87-100)*	102 (92-106)
NoMR Gruppe	97 (91-107)	89 (80-95)*	103 (90-113)	100 (95-107)

Median (Spannweite), MR Gruppe = Muskelrelaxanz-Gruppe, NoMR Gruppe = ohne Muskelrelaxanz; * Signifikanter Unterschied zur Baseline; $p < 0.001$

5.5.3 BIS

Die erhobenen BIS- Werte unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander (MR-Gruppe 35 (33-41), NoMR-Gruppe 34 (32-42); $p = 0.58$) wie aus Abb. 9 ersichtlich. In beiden Gruppen war eine signifikante Reduktion des BIS nach Bewusstseinsverlust im Vergleich zu der Baseline vor der Narkoseinduktion zu verzeichnen.

Dieser Unterschied bestand nach dem Zeitpunkt der Intubation auch in der ersten Minute nach der Intubation. Die exakten Werte sind der Tab. 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Veränderung des Bispektralindex (BIS)

	Baseline	Nach Bewusstseins- verlust	Intubation	1 min nach Intubation
MR Gruppe	96 (92-97)	34 (31-36)*	35 (33-41)*	46 (44-50)*
NoMR Gruppe	89(82-98)	30 (25-33)*	34 (32-42)*	52 (43-56)*

Median (Spannweite), MR Gruppe = Muskelrelaxanz-Gruppe, NoMR Gruppe = ohne Muskelrelaxanz; * Signifikanter Unterschied zur Baseline; $p < 0.001$

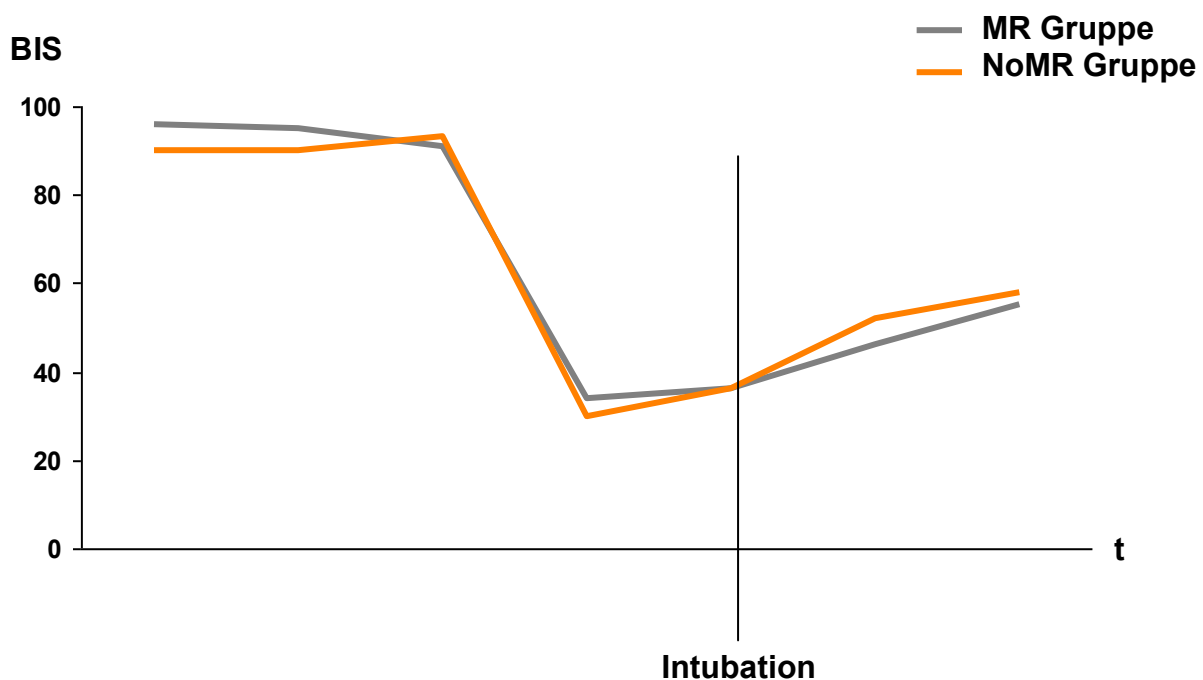


Abb.10: Graphische Darstellung des BIS Verlaufs in beiden Gruppen; MR Gruppe = Muskelrelaxanz-Gruppe, NoMR Gruppe = ohne Muskelrelaxanz; kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

6 Diskussion

Das Hauptziel dieser Studie war es, den Einfluss einer Muskelrelaxanzgabe im Rahmen der Intubation auf messbare physiologische Parameter der HRV zu erfassen. Dabei ging es um die Beantwortung der Frage, ob die Intubation als schmerzhaftes Ereignis ohne die Verabreichung von Muskelrelaxanzien bei Kindern mit einer größeren Schmerz- bzw. Stressreaktion einhergeht, als die Intubation mit Gabe von Muskelrelaxanzien. Im Folgenden werden die Methodik sowie die beschriebenen Ergebnisse vor dem Hintergrund der inhaltlichen Fragestellung dieser Studie diskutiert und mit den Befunden aus der vorliegenden Literatur verglichen.

6.1 Diskussion der Methodik

Das Herbeiführen der Bewusstlosigkeit, die Schmerzausschaltung, die Muskelrelaxierung und die Dämpfung der Stressantwort gehören zu den wesentlichen Aufgaben des Anästhesisten während einer Allgemeinnarkose. Da die Wirkungen einzelner Narkosebestandteile unterschiedlich lokalisiert sind und durch verschiedene Rezeptoren und Systeme gesteuert werden, müssen sie auch alle überwacht werden (16). So sind Bewusstsein und Gedächtnis eher im Cortex zu lokalisieren, während Bewegungsantworten und autonome Reflexe eher vom Rückenmark ausgehen (112). Die Schwierigkeit des Monitorings besteht darin, dass alle gängigen Narkosemittel ihr eigenes Wirkspektrum besitzen und nicht immer spezifisch auf einen Bereich, sondern verschieden stark auf die einzelnen Komponenten wirken können. Wenn also nun ein Monitor für ein Narkosemittel evaluiert wurde, gilt diese Evaluation auch nur für dieses Mittel allein (72). Trotz umfangreicher Forschung kann gesagt werden, dass es einen einzelnen Monitor als „Goldstandard der Narkosetiefe“ bis heute nicht gibt (65).

Zu den schmerzhaftesten Ereignissen einer Anästhesie zählt – neben dem chirurgischen Schmerzreiz – die endotracheale Intubation. Die Resultate der vorliegenden Studie werden unterstützt von den Ergebnissen aus vorangehenden Studien, in denen die Aktivität des autonomen Nervensystems an Patienten untersucht wurde. So fanden Kallio et al. signifikante Unterschiede im chirurgischen Stressindex infolge der trachealen Intubation bei anästhesierten Kindern, die sich einer Strabismus-Operation unterziehen mussten. Beim chirurgischen Stressindex handelt es sich um eine neue Methode für das Monitoring von intraoperativem Stress (68). Luginbühl et al. fanden heraus, dass die tracheale Intubation eine signifikant stärkere HRV Antwort verursachte, als eine 5-sekündige tetanische Stimulation des Nervus ulnaris bei Patienten unter Propofol/Remifentanyl-Anästhesie (84). Huang et al untersuchten die Auswirkung der Narkoseeinleitung auf die LF (0,08 – 0,15 Hz), die HF (0,15 – 0,5 Hz) und die LF/HF Ratio. Direkt nach der trachealen Intubation konnte eine Erhöhung der LF/HF-Ratio nachgewiesen werden (58).

Da das Schmerzempfinden an das Autonome Nervensystem (ANS) gekoppelt ist, wurde in dieser Studie zu dessen Untersuchung die HRV als Maß für den Funktionszustand des autonomen Nervensystems während der endotrachealen Intubation herangezogen. Die HRV und hierbei insbesondere die LF/HF-Ratio ist ein anerkannter Parameter zur Beschreibung des sympathovagalen Gleichgewichts. Eine Erhöhung der Ratio LF/HF wird allgemein mit einer Verschiebung der sympathovagalen Balance Richtung Sympathikus, eine Verminderung mit einer Verschiebung Richtung vagaler Dominanz bzw. verminderter sympathischer Aktivität assoziiert (123, 136). Fujiwara et al. führten lineare und nicht-lineare Analysen für den Zusammenhang zwischen HRV und hämodynamischer Fluktuation während der Anästhesieeinleitung durch. Sie konnten eine signifikante Korrelation zwischen LF/HF Ratio und Herzfrequenzänderung infolge der trachealen Intubation feststellen. In einer nicht-linearen Analyse hingegen korrelierte die Ultra Low Frequency höher mit Blutdruckschwankungen als

die LF/HF Ratio. Die Autoren schlossen daraus, dass die Balance der autonomen nervalen Aktivität möglicherweise eine wichtige Rolle für die Interpretation der Herzfrequenzantwort auf die tracheale Intubation spielt (38). Toweill et al. nahmen an, dass die HF mit der Tiefe der Anästhesie während einer Propofolanästhesie korreliert, während die LF Rückschlüsse auf die Sympathikusantwort auf Schmerzen bei Kindern mit Propofolanästhesie zulässt (137).

Bislang fehlen jedoch ausreichend klinische Studien, die die HRV auch in der klinischen Schmerzmessung angewendet haben. Untersuchungen, die Veränderungen im Autonomen Nervensystem zur quantitativen Registrierung schmerzhafter Ereignisse im Rahmen der endotrachealen Intubation bei Kindern heranziehen, wurden bisher nicht vorgenommen.

Die bislang empfohlene Dosis bezüglich der notwendigen Opioidapplikation beruht zumeist auf klinischen Zeichen bzw. der Registrierung von Blutdruck und gemittelter Herzfrequenzveränderung. Die Dosierungen der Studienmedikamente basierten auf klinischer Erfahrung und kürzlich durchgeführten Studien. Pessenbacher et al. empfehlen eine Einleitungs-dosis von 4,0 mg/kg KG Propofol bei Kindern bis 3 Jahre (107). Wie bekannt reduzieren Opioide überwiegend die LF (143). Somit hätte möglicherweise eine höhere Dosis Fentanyl, bis 3 µg/kg, oder die Verabreichung von Remifentanyl anstelle von Fentanyl bessere Einleitungsbedingungen geschaffen, insbesondere in der NoMR Gruppe. Eine kürzlich durchgeführte Studie von Gupta et al mit Kindern im Alter von 3-10 Jahren zeigt, dass eine kombinierte Einleitungs-dosierung von 3 µg/kg Fentanyl, gefolgt von 3 mg/kg Propofol die optimalen Bedingungen für eine erfolgreiche tracheale Intubation ohne den Gebrauch von Muskelrelaxanzien schafft (48). Ledowski et al. demonstrierten in einer vergleichenden Studie zwischen balancierter Anästhesie mit Sevofluran und Remifentanyl und total intravenöser Anästhesie mit Propofol und Remifentanyl bei Erwachsenen, die sich kleinen HNO-Eingriffen unterzogen, dass die Patienten mit der Propofol/Remifentanyl Narkose weniger Stress hatten (79).

Mivacurium ist das einzige für den klinischen Gebrauch verfügbare kurz wirksame nicht depolarisierende Muskelrelaxanz. Die Standardintubationsdosis für Kinder von 0,25 mg/kg bewirkt eine komplette neuromuskuläre Blockade in 1,5 – 2 Minuten (47).

Weiterhin wurde untersucht, ob die Applikation von Muskelrelaxanzien einen Einfluss auf das autonome Nervensystem im Rahmen der Intubation aufweist. Bisher liegen keine Studien vor, die die Wirkung von Muskelrelaxanzien auf die HRV untersuchen. Unsere Studie zeigt erstmalig, dass es keine Unterschiede in der Änderung der HRV direkt nach der Gabe von 0,25 mg/kg Mivacurium verglichen mit der Änderung der HRV nach Gabe von NaCl-Lösung gibt. Dieses Ergebnis zeigt, dass Mivacurium selbst keinen bemerkenswerten Einfluss auf die HRV Veränderung bei Kindern hat.

Es wurden in der vorliegenden Arbeit 34 Kinder in zwei Gruppen randomisiert und dann jeweils mit und ohne Gabe von Muskelrelaxanzien auf die Veränderung der HRV hin untersucht. In beiden Gruppen sollte eine tiefe Narkose zum Zeitpunkt der Intubation vorhanden sein. Dies wurde mittels BIS-Messung nach allgemein anerkannter Einteilung sichergestellt (7, 80). Bezüglich des Anteils „Hypnose“ ist die Zuverlässigkeit der BIS-Messung – insbesondere für den Ausschluss falsch negativer Werte – in vielen Studien gesichert. Dies gilt sowohl für volatile Anästhetika (70) als auch für Midazolam und Propofol (21, 43). Ausnahmen bezüglich der Korrelation hypnotischer Effekte bestehen jedoch bei Ketamin und Lachgas. Hierbei wurde in Untersuchungen die Hypnosetiefe vom BIS nicht zuverlässig angezeigt (10, 96, 112, 119, 135). Ansonsten gilt für die erstgenannten Hypnotika, dass nur vereinzelt Fallberichte von intraoperativer Wachheit bei BIS-Werten unter 60 genannt werden (76, 101). Falsch erhöhte Werte, d.h. ausreichend tief narkotisierte Patienten mit BIS-Werten deutlich größer 60 jedoch sind wiederholt festgestellt worden. Als Gründe dafür werden Muskelaktivität oder – Rigidität (Narkotika- bzw Opiatinduziert), Fremdbewegung von Kopf bzw. Körper oder auch Artefakte durch luftstrombedingte

Vibrationen von Patientenwärmegeräten (51) genannt. Diese Artefakte können zu unzureichend kalkulierten oder nicht repräsentativen BIS-Werten führen (7).

Eine erstrebenswerte Anforderung an einen Narkosetiefemonitor ist die Fähigkeit inadäquate Anästhesien vorherzusagen, um zu flache oder zu tiefe Narkosen und somit kritische Situationen zu vermeiden. Kein derzeitig verfügbarer Monitor hat diese Vorhersagekapazität (110). Die HRV könnte ergänzende Information bezüglich des sympathovagalen Gleichgewichtes während einer Narkose liefern. Dass dieser zusätzliche Informationsgewinn einen Vorteil darstellen könnte, wird auch durch Sleight in seiner vergleichenden Untersuchung zwischen BIS, SEF, Entropie des EEG und Herzfrequenzvariabilität während der Anästhesie festgestellt. Er kommt zu dem Schluss, dass eine Kombination der Messung von Herzfrequenzvariabilität und Analyse des EEG durch kombinierte Extraktion sowohl kortikaler als auch medullärer Informationen, zu einer besseren Analyse von Anästhesietiefe führen könnte (130).

6.2 Diskussion der Ergebnisse

6.2.1 Demographische Daten

Hinsichtlich sämtlicher demographischer Daten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Somit waren beide Gruppen miteinander vergleichbar.

6.2.2 Narkoseeinleitung und Intubationsbedingungen

Sämtliche Abläufe, von der präoperativen Anamnese über Narkoseeinleitung bis zur Intubation, wurden in beiden Gruppen standardisiert und identisch durchgeführt. Insbesondere wurde sichergestellt, dass es bei der Medikamentenart- und Dosierung einschließlich des exakten Applikationszeitpunktes keine Unterschiede zwischen den Gruppen gab. Es ist

bekannt, dass die HRV durch zahlreiche Medikamente beeinflusst wird und dass dieser Einfluss bei der Auswertung mitberücksichtigt werden muss. Zu den wichtigsten Medikamenten, die einer eingehenden Untersuchung unterlagen, gehören Atropin, Beta-Blocker, Calciumkanalblocker, Sedativa, insbesondere Benzodiazepine, Analgetika und Anästhetika (139).

Die Intubationen wurden in beiden Gruppen durch den gleichen erfahrenen Anästhesisten durchgeführt. Somit konnten interindividuelle Schwankungen wie beispielsweise größere Manipulation aufgrund von insuffizienter Technik bei der Intubation ausgeschlossen werden. Weiterhin ist ein wesentlicher Einfluss der Atemfrequenz auf die HRV beschrieben (15). Das Phänomen, dass die Inspiration eine Zunahme und die Expiration eine Abnahme der HR verursacht, wird respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) genannt. Dieser seit Jahren bekannte Einflussfaktor des Atemzyklus auf die Herzschlagfolge wurde ebenfalls reuziert, indem alle Kinder mit einer Frequenz von 20/min beatmet wurden.

6.2.3 Art der operativen Eingriffe im Patientenkollektiv

Da in der vorliegenden Untersuchung sämtliche Messdaten bereits vor Beginn des operativen Eingriffs abgeschlossen waren, erscheint eine Differenzierung bezüglich der durchgeführten Operation nicht notwendig. Es wurden bei allen Kindern Eingriffe aus dem Gebiet der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde vorgenommen. Eine Homogenität zwischen den Gruppen ist somit ausreichend durch die erhobenen demographischen Daten und die identische Narkoseführung sichergestellt.

6.2.4 Interpretation der HRV

In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Kinder, die ohne MR-Medikation intubiert wurden, eine signifikante Erhöhung der LF- Fraktion und der LF/HF-Ratio der HRV gegenüber der Gruppe mit Muskelrelaxanzengabe aufwiesen. Diese Unterschiede resultieren möglicherweise aus der mechanischen Manipulation an Larynx und Trachea, welche das ANS reizt. Somit kann geschlossen werden, dass der Gebrauch von Muskelrelaxanzien eine wichtige klinische Bedeutung für die Aufrechterhaltung der sympathovagalen Balance bei Kindern während der endotrachealen Intubation hat.

Als Ergebnis konnte festgestellt werden, dass bei einer endotrachealen Intubation ohne Gabe von Muskelrelaxanzien eine signifikant verstärkte (mittels HRV erfasste) Stressreaktion bei Kindern vorhanden ist. Da eine vergleichbare, ausreichend tiefe Hypnose gewährleistet war, kann davon ausgegangen werden, dass diese Stressreaktion die Folge einer unzureichenden Analgesie war, wobei es keine Unterschiede in der applizierten Fenanyldosierung gab. Das Verabreichen von Mivacurium zu einer Kinder-Allgemeinanästhesie mit Propofol-Fentanyl senkt somit deutlich die Stressreaktion des ANS.

Die Ergebnisse können als sicherer Hinweis auf eine Verschiebung des sympathovagalen Gleichgewichtes zu Gunsten des Sympathikus, bei Intubation ohne Muskelrelaxierung, gedeutet werden und decken sich mit denen einer Studie, in der mit Propofol sedierte Kinder auf einer Intensivstation bei schmerzhaften Prozeduren mit einem Anstieg der LF- Fraktion und der LF/HF- Ratio reagierten. Die HF-Ratio jedoch blieb unverändert (137). Die Autoren vermuteten, dass HF-Ratio während einer Narkose mit Propofol mit der Narkosetiefe korreliert, während man mit der LF- Fraktion und der LF/HF- Ration die sympathische Reaktion des Patienten auf Schmerzen beurteilen kann. Mangels Studien, die explizit die Veränderung der HRV ohne Gabe von MR bei sonst identischer Analgetika- und

Hypnotikadosierung untersuchten, ist es nicht möglich hierzu vergleichende Ergebnisse anzugeben.

6.2.5 Interpretation von MAP, HR und BIS

6.2.5.1 MAP

Es ist bekannt, dass Propofol regelhaft zu einem Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks führt. Der Grund dafür ist eine negativ inotrope und vasodilatatorische Wirkung (25, 26, 134). Neben der Dosis scheint auch insbesondere die Geschwindigkeit der Injektion erheblichen Einfluss auf das Ausmaß des Blutdruckabfalls zu haben (29, 106). Ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen, der auf den zeitlichen Aspekt zurückzuführen wäre, kann in der vorliegende Studie durch die genau 10 Sekunden dauernde Injektion der Propofol-Einleitungs-dosis ausgeschlossen werden. Es gab in unserer Untersuchung zum Zeitpunkt des Bewusstseinsverlustes („T 1“) in beiden Gruppen somit einen signifikanten Abfall des MAP. Zum Zeitpunkt der Intubation („T 2“) blieb der MAP in der MR Gruppe auf diesem erniedrigten Niveau, während er in der NoMR Gruppe anstieg und sich somit nicht mehr signifikant vom Baseline- MAP unterschied. Man könnte diesen MAP-Anstieg so werten, dass ein höheres Stress- bzw. Schmerzniveau in der NoMR Gruppe zu einer höheren endogenen Freisetzung von Stresshormonen - mit nachfolgend durchschnittlich höheren Blutdruckwerten geführt hat.

Eine Minute nach der Intubation („T 3“) gab es in beiden Gruppen weiterhin einen erniedrigten MAP Wert, der jedoch nicht signifikant zum Baseline- MAP war. Aufgrund der Ergebnisse zuvor durchgeführter Untersuchungen hätte man hier signifikant niedrigere MAP-Werte erwarten können. Es wurde nämlich in verschiedenen Studien gezeigt, dass das Propofol seine maximale Wirkung - inklusive seiner Effekte auf die Hämodynamik - ca. 3,5 Min. nach Applikation aufweist (125, 128). Diese Zeitangabe müsste sich demnach mit dem

bei uns erfassten T3-Zeitpunkt decken. Möglicherweise spielt jedoch die Tatsache eine Rolle, dass wir in unserer Studie Kinder als Probanden untersuchten, während das oben genannte Wirkmaximum von Propofol anhand von Untersuchungen bei Erwachsenen ermittelt wurde. Die Blutdruckveränderungen führten bei keinem der Kinder zu einer pharmakologischen Intervention (Komedikation mit Akrinor® oder Infusionen).

6.2.5.2 HR

In der Literatur ist beschrieben, dass Propofol vermehrt zu Bradykardien führen kann (138). Von anderen Hypnotika wie beispielsweise Thiopental ist bekannt, dass nach dessen Injektion die Herzfrequenz nach hypotoner Dysregulation reflektorisch ansteigt, während sich die Herzfrequenz nach Injektion von Propofol auch bei Hypotension wenig verändert und es bei leicht überwiegendem parasympathischen Tonus eher zu einer Bradykardie kommt (60). In einer Datenerhebung von Tramèr (138), bei der ein Vergleich von Propofol zu anderen Anästhetika (Thiopental, Inhalationsanästhetika, Etomidat) durchgeführt wurde, ist durchschnittlich ein 3fach erhöhtes Risiko, auf Propofol mit einer Bradykardie zu reagieren, beschrieben. In einer weiteren Studie, die eine Propofolanwendung speziell im Kindesalter untersuchte, sind Bradykardien bei 10 – 20 % der Patienten beschrieben. Dabei konnte eine Abnahme der Herzfrequenz von im Mittel 24% beobachtet werden (129).

Auch in der vorliegenden Studie ist ein signifikanter Abfall der HR zum Zeitpunkt nach Propofolinjektion („T 1“) in beiden Gruppen feststellbar. Zum Zeitpunkt der Intubation („T 2“) jedoch fällt ein Unterschied in den beiden Gruppen auf. In der MR Gruppe bleibt die HF auf niedrigem Niveau, während die HR in der NoMR Gruppe wieder so ansteigt, dass sie sich damit nicht mehr signifikant von der Baseline HR vor Einleitung der Narkose unterscheidet. Dieser HR Anstieg kann somit als Stress- bzw. Schmerzreaktion bezeichnet werden, die nicht durch die Wirkung von Propofol und Fentanyl verhindert werden kann.

Bereits eine Minute nach Intubation ist dieser HR Unterschied zur Baseline nicht mehr signifikant; in beiden Gruppen sind wieder höhere HR zu beobachten.

Die Herzfrequenzveränderung führte bei keinem der Kinder zu einer pharmakologischen Intervention (Komedikation mit Atropin).

6.2.5.3 BIS

Die Messung des BIS-Parameters in der vorliegenden Studie erfolgte als Kontrolle, um auszuschließen, dass die signifikanten HRV- Veränderungen nicht aufgrund einer erhöhten Wachheit durch eine zu flache Hypnose innerhalb einer Gruppe verursacht sind.

In beiden Gruppen waren die BIS- Werte zum Zeitpunkt der Intubation gegenüber der Situation vor Einleitung signifikant erniedrigt. Sie waren dabei im Mittel in beiden Gruppen bei 36. Nach allgemein anerkannter Einteilung reichen diese Werte sicher aus, um die Zielkriterien einer tiefen Bewusstlosigkeit zu erfüllen (7, 80). Das Fehlen eines plötzlichen Anstiegs des BIS-Wertes zum Zeitpunkt der Intubation kann als sicherer Indikator für eine nicht vorhandene Änderung des Wachheitszustandes angesehen werden. Die bereits genannte Möglichkeit falsch negativer BIS-Werte aufgrund von Temperaturerniedrigung und der damit verbundenen Abnahme der Hautleitfähigkeit dürfte in unserer Studie keine Rolle gespielt haben. Der Zeitraum der Messung bewegte sich im Bereich von Minuten und war somit zu kurz, um eine Beeinträchtigung durch Temperaturerniedrigung zu verursachen.

6.3 Schlussfolgerung und offene Fragestellungen

Eine Überwachung des Zielorgans einer Allgemeinanästhesie – des zentralen Nervensystems (ZNS) – sollte Rückschlüsse auf kritische Situationen für das ZNS und Entscheidungshilfen für die Anästhesieführung zur Vermeidung einer zu flachen oder zu tiefen Narkose liefern.

Es konnte gezeigt werden, dass eine Intubation bei Kindern ohne Muskelrelaxanzgabe mit einer erhöhten Stressreaktion des ANS verbunden ist.

Bezüglich der klinischen Auswirkung dieser Feststellung sollen die folgenden Punkte dabei in Betracht gezogen werden:

Für die Nutzung von Muskelrelaxanzien könnte sprechen:

1. Die erfasste Stressreaktion im Rahmen der Intubation könnte zeitnahe klinisch negative Auswirkungen haben, etwa in Form von Tachykardien und erhöhtem Sauerstoffverbrauch.
2. Auch eine Folgereaktion mit zum Beispiel Laryngo- oder Brochospasmus wäre denkbar, was bei Narkosen im Kindesalter die wichtigste potentiell lebensgefährliche Komplikation darstellt (9, 117).
3. Bei den Spätkomplikationen wären Schäden an den Stimmbändern denkbar, wie sie bei Untersuchungen an Erwachsenen festgestellt worden sind (93). Eine vergleichbare Studie wurde mit pädiatrischen Patienten bisher nicht durchgeführt. Die Bedeutung von Schäden an den Stimmbändern zeigen Untersuchungen der American Society of Anaesthesiologists. Dabei stellen Larynxschäden die häufigste Einzelursache für Haftpflichtfälle der Atemwege dar (31). Entsprechend dieser Datenbank setzen sich die Larynxschäden hauptsächlich aus Hämatomen und Granulomen der Stimmbänder sowie Stimmbandlähmungen zusammen. Erwähnenswert scheint die Tatsache, dass in 80% der abgeschlossenen Haftpflichtfälle der Larynxschaden nach einer normalen und nur in 17% nach einer schwierigen Routineintubation auftrat.

Gegen die Nutzung von Muskelrelaxanzien könnte sprechen:

1. Die Stressreaktion ist kurzweilig und vermutlich ohne klinisch relevante Auswirkung auf die Kinder. Die Gabe von Muskelrelaxanzien dagegen kann eine potentielle Gefährdung des Patienten darstellen. Bei Mivacurium muss hier insbesondere eine mögliche allergische Reaktion erwähnt werden.
2. Weiterhin muss natürlich auch die Komplikationen eines erschwerten Atemweges mit der Unmöglichkeit einer Atemwegssicherung in Betracht gezogen werden. Hierbei kann die unterdrückte Spontanatmung eine Gefährdung darstellen. Seit der Einführung von Sugammadex ist jedoch eine schnelle Reversierung möglich. Sugammadex ermöglicht eine schnelle und effektive Reversierung einer Rocuronium induzierten, neuromuskulären Blockade, auch bei pädiatrischen Patienten.
3. Auch die Möglichkeit einer noch vorhandenen postoperativen Restcurarisierung muss bedacht werden, die bei Untersuchungen an Erwachsenen klinisch von Bedeutung war (100), jedoch bei Kindern seltener vorkommt (12).
4. Unter der Anwendung von Muskelrelaxanzien werden zusätzlich motorische Abwehrreaktionen unterdrückt und stehen daher zur Beurteilung einer möglichen insuffizienten Narkosetiefe nicht zur Verfügung (Gefahr von awareness).

Die vorliegende Studie war nicht konzipiert, um die klinischen Folgen einer Stressreaktion des ANS zu erfassen. Dies müsste in weiteren Studien gesondert untersucht werden.

Abschließend sollte noch erwähnt werden, dass jede Untersuchung, die Aussagen über ein so komplexes System wie das autonome Nervensystem trifft, immer mit Vorsicht zu interpretieren ist. Komplexe Systeme haben die Eigenschaft, dass sie selbst dann nicht

vollständig verstanden werden können, wenn man Verständnis von großen Teilen des Systems gewonnen hat (40). Daher ist bei der Frage der Narkosetiefebeurteilung die Schwachstelle weniger in der möglicherweise fehlerhaften Technologie begründet, sondern vielmehr in dem lückenhaften Basisverständnis davon, wie Gehirn und Narkosemittel miteinander interagieren (131).

7 Zusammenfassung

Hintergrund: In der vorliegenden prospektiven, randomisierten klinischen Studie wurde der Einfluss der Muskelrelaxierung bei Intubation auf die Herzratenvariabilität bei Kindern untersucht.

Methoden: Es wurden 34 Kinder, bei denen ein elektiv-operativer Eingriff aus dem Bereich der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde durchgeführt wurde, in zwei Gruppen randomisiert. Eine Gruppe wurde hierbei nach Gabe des Muskelrelaxanz Mivacurium (MR Gruppe) intubiert. Die andere Gruppe wurde ohne Gabe von Muskelrelaxanz (NoMR Gruppe) intubiert. Bei beiden Gruppen wurde eine HRV-Messung durchgeführt. Die HRV Parameter wurden 10 Sekunden vor (t1) und 30 Sekunden nach (t2) der Intubation verglichen. Berechnet wurden die LF (0,04-0,15 Hz), die HF (0,15-0,4 Hz) und der Ratio LF/HF

Ergebnisse: Beide Gruppen waren vergleichbar hinsichtlich demographischer Daten, Dauer der Narkoseeinleitung und der Tiefe der Narkose (BIS-Wert). In der NoMR Gruppe war die LF- Power zum Zeitpunkt direkt nach Intubation signifikant erhöht. Ebenfalls kam es zu einer signifikanten Zunahme der LF/HF Ratio. In Korrelation dazu stieg der MAP zum Zeitpunkt der Intubation in der NoMR Gruppe an, in der MR Gruppe blieb der MAP auf gleichem Niveau wie nach der Narkoseinduktion.

Auch bezüglich der Intubationsbedingungen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Schlussfolgerung: Die mit der HRV erfasste Stressreaktion bei Kindern während einer endotrachealen Intubation ist ohne Gabe von Muskelrelaxanzien größer. Das Verabreichen

von Mivacurium zu einer Allgemeinanästhesie mit Propofol-Fentanyl senkt deutlich die Stressreaktion des ANS.

Der Artikel “Comparison of heart rate variability response in children undergoing elective endotracheal intubation with and without neuromuscular blockade: a randomized controlled trial” wurde am 25.06.2013 zur Publikation angenommen und in *Pediatric Anesthesia* 23(2013) (Impact Factor 2.436) veröffentlicht.

8 Literaturverzeichnis

1. Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, Ziegler D. Standardized tests of heart rate variability. normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. Clin Auton Res 2001;11:99–108
2. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger A, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation. a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. Science 1981;10:220–222
3. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation. investigation by spectral analysis. American Journal of Physiology 1985;18:867–875
4. American Society of Anaesthesiologists. New classification of physical status. Anesthesiology 1963;24:111
5. Anand KJ, Sippel WG, Schofield NM, Aynsley-Gree, A. Randomised trial of fentanyl anesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. Lancet 1987;1:243–247
6. Aneja R, Heard AM, Fletcher JE, Heard CM. Sedation monitoring of children by the Bispectral Index in the pediatric intensive care unit. Pediatr Crit Care Med 2003;4:6064

7. Aspect Medical Systems Inc (2000) Technology Overview. Bispectral Index, Natick, MA, USA
8. Avramov MN, White PF. Methods for monitoring the level of sedation. Crit Care Clin 1995;11:803–826
9. Barbee WH. Bronchospasm in the operating room. Anesthesiology 1977;47:478–479
10. Barr G, Jakobsson JG, Owall A, Anderson RE. Nitrous oxide does not alter bispectral index: Study with nitrous oxide as a sole agent and as adjunct to i.v. Anaesthesia. Br J Anaesth 1999;82:827–830
11. YK, Al Qattan AR, Ali SS et al. Assessment of tracheal intubating conditions in children using remifentanyl and propofol without muscle relaxant. Pediatr Anesth 2004;14:452–456
12. Baxter MR, Bevan JC, Samuel J et al. Postoperative neuromuscular function in pediatric day-care patients. Anesthesia Analgesia 1991; 72: 504-508
13. Beck CE, Pohl B, Janda M, Bajorat R, Hofmockel. Narkosetiefe bei Intubation. Anaesthesist 2006; 55: 401-406.
14. Berger H. Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. Arch Psychiatry 1933;101:452

15. Bernardi L, Gabutti A, Porta C, Spicuzza L. Effects of controlled breathing, mental activity and mental stress with or without verbalization on heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1462–1469
16. Berrigan M.J. Awareness During Anesthesia. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology* 2001;29:41–48
17. Bernasconi P, Messmer E, Bernasconi A, Tholen A.. Assessment of the sympatho-vagal interaction in central serious chorioretinopathy measured by power spectral analysis of heart rate variability. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:571–576
18. Berntson GG, Bigger JT Jr, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, van der Molen MW. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 1997;34:623–648
19. Bettermann H, Karoff M, Schulte M, Kümmel HC. Gesteigerte LF-Herzperiodenvariabilität tagsüber nach 4-wöchiger Rehabilitation bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit *Herz-Kreislauf* 1997;29:56–60
20. Brücke H, Ginzel KH, Kupp H, Pfaffenschlager F, Werner G. Bischolinester von Dicarbonsäuren als Muskelrelaxanzien in der Narkose. *Wien Klein Wschr* 1951;63:464–466

21. Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, Hoeft A, Bertaccini E, Shafner SL. Correlation of approximate entropy, bispectral index and spectral edge frequency 95 (SEF 95) with clinical signs of “anesthetic depth” during coadministration of propofol and remifentanyl. *Anesthesiology* 2003;98:621–627

22. Buchman TG, Stein PK, Goldstein B. Heart rate variability in critical illness and critical care. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:311–315

23. Casati A, Fanelli G, Casaletti E, Colnaghi E, Cedrati V, Torri G. Clinical assessment of target-controlled infusion of propofol during monitored anesthesia care. *Can J Anaesth* 1999;46:235–239

24. Chen YJ, Chen SA, Tai CT, Wen ZC, Feng AN, Ding YA, Chang MS. Role of atrial electrophysiology and autonomic nervous system in patients with supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:732–738

25. Claeys MA, Gepts E, Camu F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth* 1988;60:3–9

26. Coates DP, Monk CR, Prys-Roberts C, Turtle M. Hemodynamic effects of infusions of the emulsion formulation of propofol during nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesth Analg* 1987;66:64–70

27. Cogliolo P, Tufano R, Romano V. Anesthesia, awareness and wakefulness. *Minerva Anesthesiol* 1990;56:161–163

28. Coste C, Guignard B, Menigaux C, Chauvin M. Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value. *Anesth Analg* 2000;91:130135

29. Coursange F, Aubert M. Effect of the rate of injection of propofol on blood pressure and heart rate. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1987;6(4):258–260

30. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN. Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *Br J Anaesth* 1997;78:180–4

31. Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW. Awareness during anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999;91:1703–1711

32. Eikermann M, Hunkemöller I, Peine L, Armbruster W, Stegen B, Hüsing J, Peters J. Optimal rocuronium dose for Intubation during inhalational induction with sevoflurane in children. *Br J Anaesth* 2002;89:277–281

33. Evans S, Seidman LC, Tsao JC, Lung KC, Zetzer LK, Naliboff BD. Heart rate variability as a biomarker for autonomic nervous system response differences between

children with chronic pain and healthy control children. JPainRes 2013 Jun 12; 6449-57

34. Evans M: Hrsg.: Rosen M, Lunn JN: Clinical signs and automatic responses, consciousness, awareness and pain in general anesthesia. London, Butterworth, 1987
35. Evans JM. Pain and Awareness during general anesthesia. Lancet 1987;31:1033
36. Faulcauner A Jr. Correlation of concentrations of ether in arterial blood with electroencephalographic patterns occurring during ether-oxygen and nitrous oxide, oxygene and ether anesthesia of human surgical patients. Anesthesiology 1953;13:361
37. Frenzel D, Greim CA, Sommer C, Bauerle K, Roewer N. Is the bispectral index appropriate for monitoring the sedation level of mechanically ventilated surgical ICU patients? Intensive Care Med 2002;28:178–183
38. Fujiwara Y, Kurokawa S, Asakura Y et al. Correlation between heart rate variability during induction of general anaesthesia: comparison between linear and non-linear analysis. Anaesthesia 2007;62:117-121
39. Fuchs-Buder T., Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson L, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuskular blocking agents II: the Stockholm revision. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2007; 51: 789-808

40. Gallagher R, Appenzeller T. Beyond reductionism. *Science* 1999;284:79

41. Galletly DC, Westenberg AM, Robinson BJ, Corfiatis T. Effect of halothane, isoflurane and fentanyl on spectral components of heart rate variability. *Br J Anaesth* 1994;72:177–180

42. Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Effect on the electro-encephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med* 1937;60:154

43. Glass PS, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispektral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isofluran, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:836–847

44. Goldstein B, Woolf PD, DeKing D, DeLong DJ, Cox C, Kempinski MH. Heart rate power spectrum and plasma catecholamine levels after postural change and cold pressor test. *Pediatr Res* 1994;36:358–363

45. Goldstein B, Kempinski MH, DeKing D, Cox C, DeLong DJ, Kelly MM, Woolf PD. Autonomic control of heart rate after brain injury in children. *Crit Care Med* 1996;24:234–240

46. Goldstein B, Towell D, Lai S, Sonnenthal K, Kimberly B. Uncoupling of the autonomic and cardiovascular systems in acute brain injury. *Am J Physiol* 1998;275:1287–1292

47. Goudsouzian NG. Mivacurum in infants and children. *Pediatr Anesthesia* 1997; 7: 183-190

48. Gupta A, Kaur R, Malhorta R et al. Comparative evaluation of different doses of propofol preceded by fentanyl on intubation conditions and pressor response during tracheal intubation without muscle relaxants. *Pediatric Anesthesia* 2006; 16: 399-405

49. Guzzetti S, Cogliati C, Turiel M, Crema C, Lombardi F, Malliani A. Sympathetic predominance followed by functional denervation in the progression of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995;16:1100–1107

50. Guzzetti S, Spyrou N, Rosen SD, Mezzetti S, Martinoli E, Foale RA, Camici PG. Low frequency spectral component of heart rate variability and myocardial beta-adrenoceptor density after acute myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* 2002;97:97–104

51. Guignard B, Chauvin M. Bispectral index increases and decreases are not always signs of inadequate anesthesia. *Anesthesiology* 2000;92:903

52. Heier T, Steen PA. Assessment of anaesthesia depth. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:1087–1100

53. Helbo-Hansen S, Ravlo O, Trap-Andersen S. The influence of alfentanil on the intubating conditions after priming with vecuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:41–44
54. Hiller A, Klemola UM, Saarnivaara L. Tracheal intubation after induction of anaesthesia with Propofol, alfentanil and Lidocaine without neuromuscular blocking drugs in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993 Nov; 37(8): 725-9
55. Hilz MJ, Dutsch M. Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve* 2006; 33(1):6–20
56. Hottenrott K. Herzfrequenzvariabilität im Sport – Prävention, Rehabilitation und Training. Feldhaus Verlag Hamburg 2002
57. Høymork SC, Raeder J, Grimsø B, Steen PA. Bispectral index, predicted and measured drug levels of target-controlled infusions of remifentanil and propofol during laparoscopic cholecystectomy and emergence. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:1138–1144
58. Huang HH, Chan HL, Lin PL, Wu CP, Huang CH. Time-frequency spectral analysis of heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1997;79:754–758
59. Huber A. Stichwort: Chaosforschung, Wilhelm Heyne Verlag, München, 1996

60. Hug CC, McLeskey CH, Nahrwold ML. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. *Anesth Analg* 1993;77:21–29
61. Iselin-Chaves I, Lopez U, Habre W. Intraoperative awareness in children: myth or reality? *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:309–314
62. Janda M, Schubert A, Bajorat J, Hofmockel R, Nöldge-Schomburg GF, Lampe BP, Simanski O. Design and implementation of a control system reflecting the level of analgesia during general anesthesia. *Biomed Tech (Berl)* 2013 Feb; 58(1) 1-1.
63. Janda M, Jörn B, Kudlik C, Pohl B, Schubert A, Nöldge-Schomburg G, Hofmockel R. Comparison of heart rate variability response in children undergoing elective endotracheal intubation with and without neuromuscular blockade: a randomized controlled trial. *Pediatric Anesthesia* 2013; 23: 1123-1159
64. Jensen EW, Litvan H, Struys M, Martinez Vazquez P. Pitfalls and challenges when assessing the depth of hypnosis during general anaesthesia by clinical signs and electronic indices. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:1260–1267
65. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000;93:1336-1344
66. John, D., Mac, Arthur, C.T. (1997). Research network on socioeconomic status and health <http://www.macses.ucsf.edu/Research/Allostatic/notebook/heart.rate.html>; Stand 4.01.2007

67. Kaczmarek J, Chawla S, Marchica C, Dwaih M, Grundy L, Santanna GM. Heart rate variability and extubation readiness in extremely preterm infants. *Neonatology* 2013; 104: 42-8.
68. Kallio H, Lindberg LI, Majander AS et al. Measurement of surgical stress in anaesthetized children. *British Journal of Anaesthesia* 2008; 101: 383-389
69. Kato M, Komatsu T, Kimura T, Sugiyama F, Nakashima K, Shimada Y. Spectral analysis of heart rate variability during isoflurane anaesthesia. *Anesthesiology* 1992;77:669–674
70. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998;88:642–650
71. Keehn M. Heart rate variability physicians's guide, 2nd edition 1992, marquette® electronics, Milwaukee USA
72. Kissin I. Depth of anesthesia and bispectral index monitoring. *Anesth Analg* 2000;90: 1114–1117
73. Koh J, Brown TE, Beightol LA, Ha CY, Eckberg DL. Human autonomic rhythms: Vagal in tetraplegic subjects. *Journal of Physiology* 1994;474:483–495

74. Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhelm W. Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003;99:34–41
75. Kronschwitz H. Relaxometrie. Methodik und Befunde. *Anaesthesist* 1966;15:88–91
76. Kurehara K, Horiuchi T, Takahashi M, Kitaguchi K, Furuya H. A case of awareness during propofol anesthesia using bispectral index as an indicator of hypnotic effect. *Masui* 2001; 50:886–889
77. Larsen R: "Anästhesie", Muskelrelaxantien. Urban & Fischer-Verlag, München-Wien-Baltimore, 6. Auflage (1998) 119–156
78. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Autonomic Neuroscience* 2009; 147: 91-96
79. Ledowski T, Bein B, Hanss R et al Neuroendocrine stress response and heart rate variability: A comparison of total intravenous versus balanced anesthesia. *Anesthesia Analgesia* 2005; 101:1700-1705
80. Lehmann A, Thaler E, Boldt J. Ist es sinnvoll, die Narkosetiefe zu messen? Ein Versuch der Marktübersicht über die kommerziell erhältlichen Geräte zur Messung der Narkosetiefe. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36:683–692

81. Lerman J., Matthews BT, Houk J. Propofol for tracheal intubation in children anesthized with sevoflurane: a dose response study. *Pediatric Anesthesia* 2009; 19: 218-224
82. Lin PL, Wang YP, Chou YM, Chan HL. Lack of intravenous lidocaine effects on HRV changes of tracheal intubation during induction of general anesthesia. *Acta anaesthesiol* 2001;39:77–82
83. Lindsay J. Dr. Harald Giffith and the introduction of curare. *CMAJ* 1991 Mar1; 144(5): 588-9
84. Luginbühl M, Yppärilä-Wolters H, Rüfenacht S. Heart rate variability does not discriminate between different levels of haemodynamic reponsiveness during surgical anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2007; 98: 728-36
85. Macleod AD, Maycock E. Awareness during anaesthesia and post traumatic stress disorder. *Anaesth Intensive Care* 1992;20:378–382
86. Malik M. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996 93:1043–1065

87. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Furlan R, Guzzetti S, Cerutti S. Spectral analysis to assess increased sympathetic tone in arterial Hypertonie. *Hypertonie*1991;17:III36–III42
88. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the the frequency domain. *Circulation*1991;84:1482–1492
89. Mamie C, Habre W, Delhumeau C, Barazzone C, Morabia A. Incidence and risk factors of perioperative respiratory adverse events in children undergoing elective surgery. *Pediatr Anesth* 2004;14:218–224
90. McCaffery M, Beebe A, Latham J. Schmerz - Ein Handbuch für die Pflegepraxis. Ullstein Mosby, Berlin; Wiesbaden (1997)
91. McDermott NB, VanSickle T, Motas D, Friesen RH. Validation of the bispectral index monitor during conscious and deep sedation in children. *Anesth Analg* 2003;97:39–43
92. Meakin GH. Role of muscle relaxants in pediatric anesthesia. *Curr opin Anaesthesiol.* 2007 Jun; 20(3): 227-31 Review
93. Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Barth V, Plinkert PK, Fuchs-Buder T. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2003;98:1049–56

94. Meretoja OA, Gebert R. Postoperative neuromuscular block following atracurium or alcuronium in children. *Canadian Journal of Anesthesia* 1990; 37: 743 -746

95. Moerman N, Bonke B, Oosting J. Awareness and recall during general anesthesia. Facts and feelings. *Anesthesiology* 1993;79:454–464

96. Morioka N, Ozaki M, Matsukawa T, Sessler DI, Atarashi K, Suzuki H. Ketamine causes a paradoxical increase in the bispectral index. *Anesthesiology* 1997;87:502

97. Morton NS. Tracheal intubation without neuromuscular blocking drugs in children. *Pediatric Anesthesia* 2009; 19: 199-201

98. Motsch J, Böttiger BW, Bock M. Muskelrelaxanzien – Pharmakologie und klinischer Einsatz. *Anaesthesiologie Intensivmedizin* 2001;42:237–53

99. Mück-Weymann, www.hrv24.de (Stand 04.06.2009)

100. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008;107:130–137

101. Mychaskiw G, Horowitz M, Sachdev V, Heath BJ. Explicit intraoperative recall at a Bispectral Index of 47. *Anesth. Analg.* 2001;92:808–809

102. Nauheimer D, Fink H, Fuchs-Buder T, Geldner G, Hofmockel R, Ulm K, Wallek B, Blobner M. Muscle relaxant use for tracheal intubation in pediatric anaesthesia: a survey of clinical practice in Germany. *Pediatr Anesth* 2009;19(3):225–31
103. Nashoni E, Aravot D, Aizenberg D, Sigler M, Zalsman G, Strasberg B, Imbar S, Adler E, Weizman A. Heart rate variability in patients with major depression. *Psychosomatics* 2004;45(2):129–134
104. Papoff P., Mancuso M., Moretti C. Effectiveness and safety of propofol in newborn infants. *Pediatrics* 2008; 121(2):448-449
105. Parati G, Di Rienzo M, Omboni S, Mancia G. Computer analysis of blood pressure and heart rate variability in subjects with normal and abnormal autonomic cardiovascular control. In: Mathias CJ, Bannister R, editors. *Autonomic Failure. A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*. Oxford: Oxford University Press 1999:211–223
106. Peacock JE, Lewis RP, Reilly CS, Nimmo WS. Effect of different rates of infusion of propofol for induction of anaesthesia in elderly patients. *Br J Anaesth* 1990;65:346–52
107. Pessenbacher K, Gutmann A, Eggenreich U. Two propofol formulations are equivalent in small children aged 1 month to 3 years. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2002; 46:257-263

108. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology* 2009; 110: 284-294

109. Pomeranz M, Macaulay RJB, Caudill MA. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *American Journal of Psychophysiology* 1985;248:151–153

110. Pomfrett CJ. Heart rate variability, BIS and 'depth of anaesthesia'. *Br J Anaesth* 1999;82:659–662

111. Prys-Roberts C. Anaesthesia: a practical or impractical construct? *Br J Anaesth* 1987;59:1341–5

112. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89:980-1002

113. Rechlin T. The significance of heart rate analysis in psychiatric questions. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1995b;63:106–120

114. Renna M, Venturi R. Bispectral index and anaesthesia in the elderly. *Minerva Anesthesiol* 2000;66:398–402

115. Robinson DN, O'Brien K, Kumar R, Morton NS. Tracheal intubation without neuromuscular blockade in children: a comparison of propofol combined either with alfentanil or remifentanil. *Paediatr Anaesth* 1998;8:467–471
116. Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North America* 2001;19:947–66
117. Roy WL, Lerman J. Laryngospasm in paediatric anaesthesia. *Can J Anaesth* 1988;35:93–98
118. Rutter N, Doyal L. Neonatal care and management of pain: historical and ethical issues. *Seminars in Neonatology* 1998;3:297–302
119. Sakei T, Singh WD, Kudo T, Matsuki A. The effect of ketamine on clinical endpoints of hypnosis and EEG variables during propofol infusion. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:212–216
120. Scheffer GJ, Voorde BJT, Karemaker JM, Ros HH, DeLange JJ. Effects of thiopentone, etomidate and propofol on beat-to-beat cardiovascular signals in man. *Anaesthesia* 1993;48:849–855
121. Schmidt GN, Bischoff P. Neuromonitoring für die Abschätzung der Narkosetiefe. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004;39:33–63

122. Scholz J, von Knobelsdorf G, Peters K, Kycia B, Schulte am Esch J. Mivacurium a new muscle relaxant compared with atracurium and vecuronium. *Anaesthesiol Reanim.* 1997; 22(4): 95-9
123. Schumacher A. Linear and nonlinear approaches to the analysis of R-R interval variability. *Biol Res Nurs* 2004;5:211–221
124. Schultz B., Kreuer S., Wilhelm W., Grouven U., Schultz A. Der Narcotrend-Monitor Entwicklung und Interpretationalgorithmus. *Anästhesist* 2003; 52: 1143-1148
125. Schwilden H, Stoeckel H, Schüttler J. Closed-loop control of propofol anaesthesia by quantitative EEG analysis in humans. *Brit J Anaesth* 1989;62:290–296
126. Sebel PS. Can We Monitor Depth of Anesthesia? *Anesth Analg* 2001;92:94–98
127. Sessler DI, Stoen R, Olofsson CI, Chow F. Lower esophageal contractility predicts movement during skin incision in patients anesthetized with halothane, but not with nitrous oxide and alfentanil. *Anesthesiology* 1989;70:42–46
128. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988;69:348–356
129. Short SM, Aun CS. Haemodynamic effects of propofol in children. *Anaesthesia* 1991;46:783–785

130. Sleigh JW, Donovan J. Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999;82:666–671
131. Sleigh JW, Barnard JP. Entropy is blind to nitrous oxide. Can we see why? *Br J Anaesth* 2004;92:159–161
132. Stanski RD. Monitoring Depth of Anesthesia. in Miller RD. *Anesthesia*. 5th edition. 2000 Churchill Livingstone
133. Stevens BJ, Johnston C, Grunau R. Issues of Assessment of Pain and Discomfort in Neonates. *Journal of Obstetric, Gynecologic and Neonatal Nursing* 1995;24:849–855
134. Stowe DF, Bosnjak ZJ, Kampine JP. Comparison of etomidate, ketamine, midazolam, propofol, and thiopental on function and metabolism of isolated hearts. *Anesth Analg* 1992;74:547–558
135. Suzuki M, Edmonds HL, Tsueda K, Malkani AL, Roberts CS. Effekt of ketamine on bispectral index and levels of sedation. *J Clin Monit* 1998;14:373
136. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043–1065

137. Toweill DL, Kovarik WD, Carr R, Kaplan D, Lai S, Bratton S, Goldstein B. Linear and nonlinear analysis of heart rate variability during propofol anesthesia for short-duration procedures in children. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:308–314
138. Tramèr MR, Moore RA, McQuay HJ. Propofol and bradycardia: causation, frequency, and severity. *Br J Anaesth* 1997;78:642–651
139. van Ravenswaaij-Arts CMA, Kollée LAA, Hopmann JCW, Stoeltinga GBA, van Geijn HP. Heart Rate Variability. *Annals of Internal Medicine* 1993;118:436–447
140. Wessel N. Grundlagen der Herzfrequenzvariabilität ([http:// www.agnld.uni-potsdam.de/~niels/hrv/hrv.html](http://www.agnld.uni-potsdam.de/~niels/hrv/hrv.html)) Stand 4.01.2007
141. Wilhelm W, Kreuer S. Das interpretierte EEG als Überwachungsverfahren in der Anästhesiologie. *Anästhesiol Intensivmed* 2003
142. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Australia* 1978;2:52–53
143. Zickmann B, Hofmann C, Pottkamper C. Changes in heart rate variability during induction of anesthesia with fentanyl and miazolam. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1996; 10: 609-613

9 Danksagung

Frau Prof. Dr. med. Nöldge-Schomburg danke ich für die Möglichkeit, diese Promotionsarbeit an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie durchführen zu können.

Herr Prof. Dr. med. Hofmockel hat die vorliegende Studie zur Herzfrequenzvariabilität und Muskelrelaxierung initiiert. Ich möchte ihm an dieser Stelle herzlich für die Überlassung des Themas danken.

Bei Herrn Dr. med. M. Janda möchte ich mich für die umfangreiche und auch klinisch aktive Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit bedanken. Seine Hilfe und das jederzeit offene Ohr für die Erörterung aller auftretenden Probleme haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

10 Lebenslauf

Angaben zur Person

Geburtsdatum	24. August 1972
Geburtsort	Hamburg

Berufserfahrung

01.06.2000 – 31.01.2003	Chirurgische Abteilung Krankenhaus Rissen
01.02.2003 – 31.01.2006	Anästhesie Abteilung Asklepios Westklinikum Hamburg
01.02.2006 – 31.12.2008	Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin Universität Rostock
01.04.2009 – 30.09.2010	Praxis für Allgemeinmedizin Dr. Kurzke Pellworm
01.04.2011 – 30.04.2013	Praxis für Anästhesie Dres. Lück/Wüsten
01.05.2013 – heute	Anästhesie Abteilung Asklepios Westklinikum Hamburg

Hochschulstudium

SS 1994 – SS 2000	Medizin, Universität Hamburg
-------------------	------------------------------

Schulausbildung

1983 – 1993	Sophie-Barat-Gymnasium Hamburg Abschluss Abitur
1979 – 1983	Grundschule Maria-Grün Hamburg

11 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als von mir angegebene Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt habe und die den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen entsprechend gekennzeichnet habe.

Wedel, den 15. September 2014

- Christiana Kudlik -

12 Thesen

1. Die Spektral-Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV) ist eine etablierte nicht invasive Methode zur Beurteilung der Aktivität des autonomen Nervensystems (ANS).
2. Die Bestimmung der peri- und intraoperativen sympathovagalen Balance durch Analyse der Herzfrequenzvariabilität ist aktuell von zunehmendem Interesse in der Anästhesiologie.
3. Die endotracheale Intubation stellt einen der stärksten Reize während der Einleitung einer Allgemeinanästhesie dar.
4. Die routinemäßige Verwendung von muskelrelaxanzen im Rahmen der endotrachealen Intubation von Kindern, welche sich kurzen chirurgischen Eingriffen unterziehen müssen, wird aufgrund der sich gegenüberstehenden Risiken und Vorteile kontrovers diskutiert.
5. Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität kann mögliche Unterschiede in der sympathovagalen Balance im Rahmen des Intubationsprozesses mit und ohne Muskelrelaxation detektieren.
6. Mivacurium hat keine pharmakodynamischen Effekte auf die Modulation der Herzfrequenzvariabilität bei Kindern in Allgemeinanästhesie.
7. Die Verwendung von Mivacurium hat Einfluss auf die individuelle Stressantwort von Kindern während einer elektiven endotrachealen Intubation im Rahmen der Narkoseeinleitung. Aber keinen Einfluss auf die Intubationsbedingungen.
8. Die Veränderungen der im Frequenzbereich analysierten HRV-Parameter LF und LF/HF waren nach Intubation ohne Muskelrelaxation signifikant größer im Vergleich zur Verwendung von Mivacurium. Außerdem war der Anstieg des MAP ohne Muskelrelaxation größer als mit Muskelrelaxation.
9. Eine endotracheale Intubation von Kindern ohne Verwendung eines Muskelrelaxanz führt zu einer stärkeren Stressantwort im Vergleich zur Verwendung von Mivacurium während einer Narkoseeinleitung mit Propofol und Fentanyl.
10. Der Parameter LF/HF, welcher die Balance von sympathischen und parasympathischen Anteilen des ANS widerspiegelt, könnte einen sensitiven und

schnellen Indikator für die Antwort des ANS auf schmerzhafte Stimuli bei anästhesierten Kindern darstellen.

11. Die pathophysiologische Relevanz der vorgelegten Ergebnisse ist momentan unklar und bedarf der Klärung in weiterführenden Untersuchungen